

**Quantitative Analyse des peripheren Skeletts
bei Kindern und Jugendlichen
nach Stammzelltransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Carsten Hädrich

geboren am 24.09.1973 in Jena

Gewidmet

Annelies und Günther Hädrich

sowie

Rudolf Kirchner

in Dankbarkeit.

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AMD	Actinomycin D
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	Varianzanalyse
AP	Alkalische Phosphatase
ATG	Antithymozytenglobulin
BMD	Bone Mineral Density - Knochenmineraldichte
BMI	Body Mass Index
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation
CD	Kortikal Dicke
Chi ²	statistische Prüfgröße
CML	Chronische myeloische Leukämie
df	Freiheitsgrade (T-Test, ANOVA)
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DXR	Digital X-Ray Radiogrammetry
F	statistische Prüfgröße
GvHD	Graft versus Host Disease
HA	Hydroxylapatit
HU	Hounsfield Units
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
KMT	Knochenmarktransplantation
MCI	Metakarpalindex
NHL	Non Hodgkin Lymphom
PBM	Peak Bone Mass
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PI	Porositäts-Index
PNET	Periphere Neuro-Ektodermale Tumore
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
RA	Rheumatoide Arthritis
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standardabweichung
SOS	Speed of Sound
SPSS	Superior Performing Software System
STH	Somatotropin
T	statistische Prüfgröße
TNF	Tumor Nekrose Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	9
2.1 Epidemiologie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	9
2.2 Physiologische Veränderungen des Knochenbaus im Kindesalter	11
2.3 Veränderungen am kindlichen Knochen infolge maligner Erkrankungen	15
2.4 Diagnostische Methoden in der pädiatrischen Osteodensitometrie	16
2.4.1 Methodische Grundlagen	16
2.4.2 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)	17
2.4.3 Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)	19
2.4.4 Digitale Radiogrammetrie (DXR)	19
2.4.5 Quantitativer Ultraschall (QUS)	20
3 Zielsetzung	22
3.1 Problem	22
3.2 Fragestellung	22
4 Methodik	24
4.1 Patientenkollektiv	24
4.1.1 Gesamtkollektiv	24
4.1.2 Patienten mit malignen Grunderkrankungen	25
4.1.3 Patienten mit akuter Leukämie	25
4.1.4 Patienten mit weiteren malignen Erkrankungen	27
4.1.5 Patienten mit nicht malignen Grundkrankheiten	27
4.1.6 Patienten mit Transplantation: Gesamtkollektiv	27
4.2 Datenerhebung der Knochenparameter	28
4.2.1 Datenerfassung mittels QUS	28
4.2.1.1 Kalkaneus-Ultraschallverfahren (Sahara Bone Densitometer)	28
4.2.1.2 Tibia-Radius-Ultraschallverfahren (Omnisense-7000 P-Sonometer)	30
4.2.2 Datenerfassung mittels DXR (Pronosco X-posure System)	32
4.3 Klinische Parameter	33
4.4 Datenanalyse und statistische Auswertung	33

5	Ergebnisse	36
5.1	Patientenkollektiv	36
5.1.1	Alter und Knochenalter zu Beginn der Therapie	36
5.1.2	Medikation	37
5.1.3	Nebendiagnosen	39
5.1.4	Immobilisationsdauer	40
5.1.5	Erkrankungsdauer	40
5.1.6	Laborwerte	41
5.2	QUS-Messungen am Kalkaneus	42
5.2.1	Korrelation zu patientenspezifischen Parametern	46
5.2.1.1	Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	46
5.2.1.2	Korrelation zum Geschlecht	47
5.2.2	Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern	47
5.2.2.1	Korrelation zur Erkrankungsart	47
5.2.2.2	Korrelation zur Erkrankungsdauer	48
5.2.3	Korrelation zu therapiespezifischen Parametern	49
5.2.3.1	Immobilisationsdauer	49
5.2.3.2	Korrelation zur Medikation	49
5.2.4	Korrelation zu Laborparametern	51
5.3	QUS-Messungen an Radius und Tibia	53
5.3.1	Korrelation mit patientenspezifischen Parametern	55
5.3.1.1	Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	55
5.3.1.2	Korrelation zum Geschlecht	55
5.3.2	Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern	56
5.3.2.1	Korrelation zur Erkrankungsart	56
5.3.2.2	Korrelation zur Erkrankungsdauer	56
5.3.3	Korrelation zu therapiespezifischen Parametern	56
5.3.3.1	Korrelation zur Immobilisationsdauer	56
5.3.3.2	Korrelation zur Medikation	57
5.3.4	Korrelation zu Laborwerten	58
5.4	DXR-Befunde	59
5.4.1	Korrelation zu patientenspezifischen Parametern	62
5.4.1.1	Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	62
5.4.1.2	Korrelation zum Geschlecht	63
5.4.2	Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern	63
5.4.2.1	Korrelation zur Erkrankungsart	63
5.4.2.2	Korrelation zur Erkrankungsdauer	64
5.4.3	Korrelation zu therapiespezifischen Parametern	64
5.4.3.1	Korrelation zur Immobilisationsdauer	64

5.4.3.2	Korrelation zur Medikation	64
5.4.4	Korrelation zu Laborwerten	65
5.5	Korrelation der Knochenparameter-Messungen untereinander	67
5.5.1	Korrelation der QUS-Parameter am Kalkaneus	67
5.5.2	Korrelation der QUS-Parameter an Radius/Tibia	67
5.5.3	Korrelation der DXR-Parameter	67
5.5.4	Korrelation der QUS- und DXR-Parameter untereinander	67
5.6	Zeitverlauf der QUS- und DXR-Parameter	69
5.7	QUS- und DXR-Z-Scores als Osteoporose-Marker	78
6	Diskussion	80
6.1	QUS und DXR – patientenspezifische Einflüsse	80
6.2	QUS und DXR – erkrankungsspezifische Einflüsse	82
6.3	QUS und DXR – therapiespezifische Einflüsse	83
6.4	QUS und DXR – Korrelation zu Laborparametern	86
6.5	QUS und DXR – Korrelationen der Knochenparameter	88
6.6	QUS und DXR – Dynamik im Krankheitsverlauf	88
7	Schlussfolgerungen	91
8	Literatur	93
9	Abbildungsverzeichnis	104
10	Tabellenverzeichnis	105
11	Anhang	109
12	Danksagung	135
13	Lebenslauf	136
14	Ehrenwörtliche Erklärung	137

1 Zusammenfassung

Die hohe Malignität kindlicher Krebserkrankungen macht eine umfangreiche Kombination aus Chemotherapie, Operation und Radiotherapie notwendig. Infolge der medikamentösen Therapie, aber auch aufgrund mangelnder körperlicher Bewegung im Rahmen der Immobilisation sind Auswirkungen am Skelett im Sinne einer reduzierten Mineralisation zu erwarten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin herauszufinden, ob Kinder und Jugendliche mit malignen Grunderkrankungen unter Stammzelltherapie eine verminderte Knochenmineraldichte aufweisen, die sich in auffälligen Knochenparametern und einem erhöhten Frakturrisiko zeigt.

Dazu wurden retrospektiv die Ergebnisse von Quantitativen Ultraschallmessungen (QUS) und der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) sowie Angaben zu den Patienten, deren Erkrankungen und Therapien sowie Laborwerte von 47 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 1 und 19 Jahre ausgewertet.

Von den 21 männlichen und 26 weiblichen Patienten wiesen 41 Personen maligne Grunderkrankungen auf, darunter 20 Patienten eine Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 39 Patienten erhielten eine Stammzelltransplantation, darunter 14 Patienten eine allogene Knochenmarktransplantation (KMT), 2 Patienten eine autologe KMT, 15 Patienten allogene Blutstammzelltransplantation (PBSCT) und 8 Patienten autologe PBSCT. Vorbereitend waren 36 dieser Patienten mit einer Chemotherapie oder eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie (Konditionierungstherapie) behandelt worden. Die übrigen Patienten wurden als Referenzgruppe in die Auswertung einbezogen.

Die quantitativen Ultraschallparameter am rechten und linken Kalkaneus wurden mit dem transportablen Sahara-Sonometer (Hologic, Waltham, MA, USA) bestimmt, die Parameter an Radius und Tibia wurden mit dem Sonometer Omnisense 7000 P (Sunlight, Tel Aviv, Israel) ermittelt. Ferner wurden Röntgenaufnahmen der linken Hand der Patienten quantitativ mithilfe des Pronosco X-poseure Systems (Sectra, Schweden) vermessen. Es wurden jeweils bis zu 6 Messungen pro Methode und Patient über einen Zeitraum von im Mittel 55 Tagen vor bis 553 Tagen nach der Transplantation ausgewertet.

Erfasst wurden außerdem patientenspezifische Daten (Kalendarisches Alter, Knochenalter, Körperhöhe, Körpergewicht, Body-Mass-Index), erkrankungsspezifische Daten (Erkrankungsdauer, Nebendiagnosen), therapiespezifische Daten (Immobilisationsdauer, Medikation) sowie paraklinische Befunde (Konzentrationen im Blutserum: Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase). Insgesamt wurden 5544 Einzeldaten in die Studie einbezogen.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und aktuellem Therapiebeginn (d. h. Tag der stationären Aufnahme zur Durchführung der Konditionierungstherapie und anschließender PBSCT bzw. Knochenmarktransplantation) lag zwischen 2 Tagen und 10 Jahren, da sowohl Patienten mit neu aufgetretenen Erkrankungen und sofortigem Therapiebeginn als auch Patienten mit zurückliegender Erstdiagnose und rezidivierendem Krankheitsverlauf berücksichtigt wurden.

Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen der QUS-Messungen am Kalkaneus sowie an Radius und Tibia und den Ergebnissen der DXR-Messungen an den Röntgenbildern der linken Hand der Patienten.

Weiterhin fanden sich teils tendenzielle, teils signifikante Korrelationen der QUS- und DXR-Parameter zu Geschlecht, Lebensalter und Knochenalter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI, Immobilisationsdauer und den Laborparametern. Keinen nachweisbaren Einfluss hatten Erkrankungsart (maligne / nicht maligne) und Erkrankungsdauer, die Gabe von Kontrazeptiva, Kalziumpräparaten, Progynova, Bondronat und Decostriol.

Außerdem ließ sich eine deutliche Dynamik der Veränderung der Knochenparameter im Therapieverlauf nachweisen: nach einem initialen Abfall der Knochenmineraldichtewerte (Z-Scores) nach der Transplantation kam es im Verlauf mehrere Monate zu einer annähernden Normalisierung der QUS-Parameter.

Die quantitativen Ultraschallparameter am Kalkaneus zeigten die frühesten und stärksten Veränderungen im Vergleich zu den Z-Scores der Messungen an Radius/Tibia sowie mittels DXR. Da es sich bei der quantitativen Ultraschalluntersuchung außerdem um eine einfache und strahlungsfreie Messmethode handelt, ist sie zum frühzeitigen Erkennen von Knochenmineraldichteänderungen und für Verlaufsuntersuchungen sehr gut geeignet.

Legt man die Kriterien der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) zur Definition einer Osteopenie/Osteoporose anhand von T- bzw. Z-Scores der Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) zu Grunde, dann kam es nach der Transplantation zu einer annähernden Verdoppelung der Anzahl von Patienten mit Osteoporose (13,5%) im Vergleich zu den Ausgangsmessungen (6,5%) und den letzten Kontrolluntersuchungen (7,7%) durchschnittlich 15 Monate nach der Transplantation. Kein Patient erlitt im untersuchten Behandlungszeitraum eine Fraktur.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der vorgelegten Studie die Resultate anderer Untersuchungen, wonach Veränderungen von Knochenparametern bei onkologischen Patienten einem komplexen, multifaktoriellen Einfluss unterliegen.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

In Deutschland treten jährlich etwa 1.800 neu diagnostizierte Fälle von malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 15 Jahre und ca. 100 Fälle bei Jugendlichen ab 16 Jahren pro Jahrgang auf. Dies entspricht einer Inzidenz von 10 bis 15 Erkrankungen auf 100.000 Kinder (Kaatsch et al. 2004). Der Anteil von Kindern mit malignen Erkrankungen an allen Krebskranken liegt unter 1 % in Deutschland. Somit wird bei etwa jedem 500. Kind bis zu seinem 15. Geburtstag eine maligne Erkrankung diagnostiziert. Weltweit liegt die Rate der Neuerkrankung an malignen Neoplasien bei ca. 160.000 Kindern pro Jahr, mit hoher Dunkelziffer (Kaatsch et al. 2004).

Metastasierende Malignome sind bei Kindern die zweithäufigste Todesursache. Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben dazu geführt, dass die Überlebensraten bei onkologischen Erkrankungen im Kindesalter in den letzten Jahren gestiegen sind, sie liegen 5 Jahre nach Diagnosestellung bei durchschnittlich 80 % und nach 10 Jahren bei durchschnittlich 77 % - abhängig von Tumorentität und Stadium (Kaatsch et al. 2004).

Die am häufigsten bei Kindern diagnostizierten malignen Erkrankungen sind Leukämien (33,2 %), ZNS-Tumore (21,1 %) und Lymphome (12,4 %). Bei den Leukämien dominiert mit 27,5 % die Akute Lymphatische Leukämie (ALL), besonders bei den Kindern unter vier Jahren (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006). 5 % aller kindlichen Malignome stellen Akute Nicht-lymphatische (myeloische) Leukämien (ANLL) dar, am häufigsten bei den unter 2-Jährigen. Diese Patienten zeigen deutlich niedrigere Überlebensraten, verglichen mit Kindern, die an ALL leiden. Als Ursachen von Leukämien im Kindesalter werden verschiedene Umwelteinflüsse diskutiert, die Hauptauslöser sind aber infektiöse Erreger. Dies betrifft vor allem Kinder im Säuglingsalter (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006).

Bei den ZNS-Tumoren sind Astrozytome (9,6 %), primitive neuroektodermale Tumore (cPNET; 4,9 %) und Ependymome (2,1 %) die häufigsten Erkrankungen (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006).

Bei den Lymphomen werden die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und der Morbus Hodgkin mit etwa gleich hoher Inzidenz angegeben. Angeborene oder erworbene Immundefizienz sowie eine immunsuppressive Therapie führen zu einem erhöhten Risiko, an einem NHL zu erkranken. Die Überlebenschancen sind bei Morbus Hodgkin im Vergleich zu anderen pädiatrischen onkologischen Erkrankungen sehr hoch (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006).

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Verteilung kindlicher Malignome.

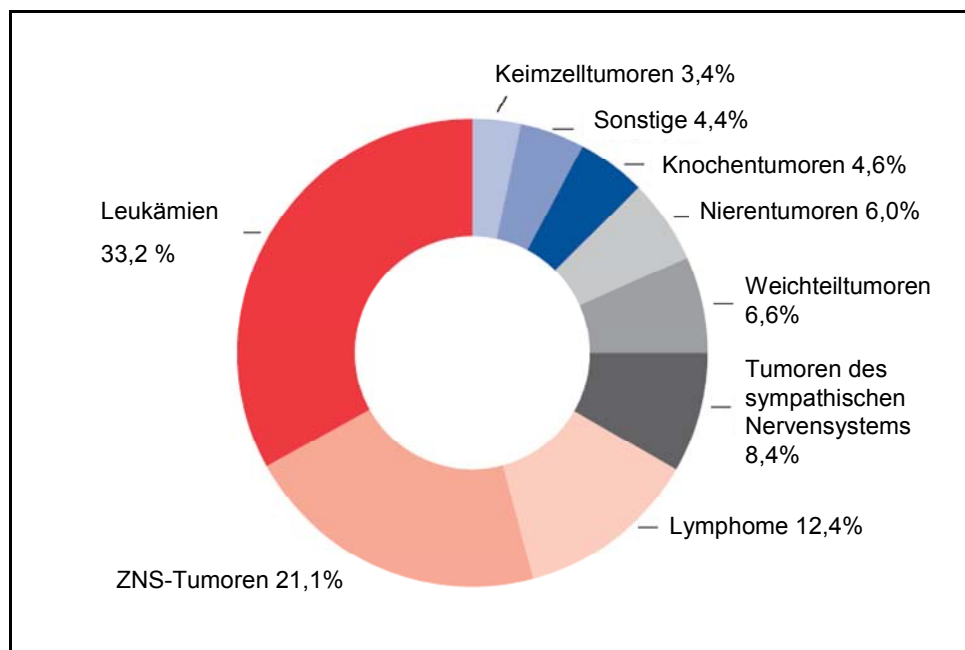


Abbildung 1: Verteilung kindlicher Tumoren¹

Bei den Knochentumoren sind die Ewing-Sarkome (EWS) sowie die atypischen EWS und die malignen Peripheren Neuro-Ektodermalen Tumoren (PNET) nach dem Osteosarkom die häufigsten Malignome (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie 2002).

Die hohe Aggressivität kindlicher Malignome beruht auf der hohen Teilungsrate der malignen Zellen und erfordert eine intensive und meist mehrmonatige Behandlung. Durch die Kombination von Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie können ca. 75% der erkrankten Kinder dauerhaft geheilt werden (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2007).

Einige maligne und nicht-maligne Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters können mit *Stammzelltransplantationen* erfolgreich behandelt werden:

- Nicht-maligne Erkrankungen: z. B. Kongenitale Immundefektsyndrome, Knochenmarkinsuffizienz, Hämoglobinopathien, kongenitale Stoffwechselerkrankungen, chronisch-entzündliche Erkrankungen mit aggressivem Verlauf.

¹ aus: Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2006)

- Maligne Erkrankungen: Akute lymphoblastische Leukämie (ALL), Akute myeloische Leukämie (AML), Chronische myeloische Leukämie (CML), Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und einige solide Tumoren, wie z. B. Ewing-Sarkome, PNET

Bei der autologen Transplantation werden Knochenmarkzellen bzw. Blutstammzellen des Patienten entnommen, kryokonserviert und nach einer Hochdosistherapie reinfundiert. Bei der allogenen Transplantation werden entsprechende hämatopoetische Stammzellen eines fremden Spenders übertragen. Auch die Übertragung von Stammzellen aus Plazentarestblut ist für Patienten mit geringem Körpergewicht (möglichst < 30 kg) geeignet. Die Gefahr einer Abstoßungsreaktion („Host-versus-Graft-Reaktion“) oder einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion („Graft-versus-Host-Reaktion“) besteht bei allen allogenen Transplantationen. Die akute und chronische Graft-versus-Host-Disease ist eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität nach Stammzelltransplantationen. Daher erfolgen sowohl prophylaktische Behandlungen (mit Ciclosporin A und ggf. Methotrexat) als auch therapeutische Interventionen (mit Prednisolon und ggf. Antithymozytenglobulin) bei den Patienten (Führer und Bender-Götze 2007).

2.2 Physiologische Veränderungen des Knochenbaus im Kindesalter

Trotz ihrer unterschiedlichen Formen und Aufgaben als Stützgerüst, Organschutz, Kalziumreservoir sowie zur Blutzellbildung (im Knochenmark) weisen menschliche Knochen eine einheitliche vierschichtige Grundstruktur auf (vgl. Abbildung 2):

- die Knochenhaut (Periost) umhüllt den Knochen,
- darunter liegt die Substantia compacta (oder Kortikalis), bestehend aus Osteozyten, die in Knochenzellhöhlen einer interzellulären Matrix eingebettet sind,
- die bälkchenartig aufgebaute Substantia spongiosa, welche nach der Embryonalphase überwiegend in kurzen, platten Knochen und in der Epiphyse langer Röhrenknochen verbleibt, sowie
- den Raum zwischen den Trabekeln, der von rotem, blutzellbildendem bzw. im adulten Röhrenknochen von weißem, fettzellreichem Mark ausgefüllt ist (Schiebler et al. 1997).

Abbildung 2 stellt schematisch den Aufbau des Knochens dar.

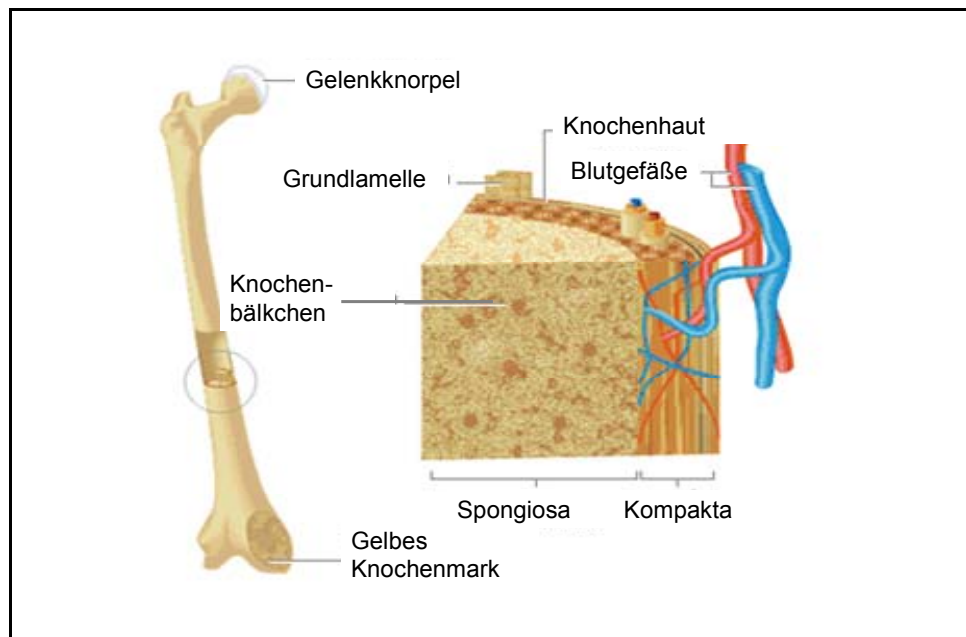


Abbildung 2: Aufbau des Knochens²

Als biologisches Korrelat der von Frost weiterentwickelten „Mechanostat-Hypothese“, nach welcher die Knochenverformung durch die aktive Muskulatur den Knochenaufbau bzw. die Knochenfestigkeit bestimmt, wurde in der neueren Forschung das Netzwerk der Osteozyten im Knochen erkannt (Schönau und Fricke 2006).

Um eine belastungsadäquate Form und Funktion des Knochens während und nach der Wachstumsphase zu erhalten, laufen permanent Umbauvorgänge im Knochen ab. Sie bestehen aus Teilresorption von bereits gebildetem Knochen durch Osteoklasten mit Auflösung des Apatits und gleichzeitiger Knochenneubildung durch Osteoblasten. Dieses dynamische Wechselspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten bleibt zeitlebens in allen menschlichen Knochen erhalten (Adler 1998). Der Knochenumbau, das „Bone-Remodeling“, ermöglicht eine dynamische Verformung und einen Aufbau an Knochenmasse bei gleich bleibender Stabilität und Funktion (Adler 1998).

Etwa 4 - 10% der gesamten Knochenmasse werden pro Jahr neu aufgebaut (Kauffmann et al. 2001). Abbildung 3 stellt die Umbauvorgänge im Knochen vereinfacht dar.

² images.encarta.msn.com/.../ilt/0c8605b4.gif

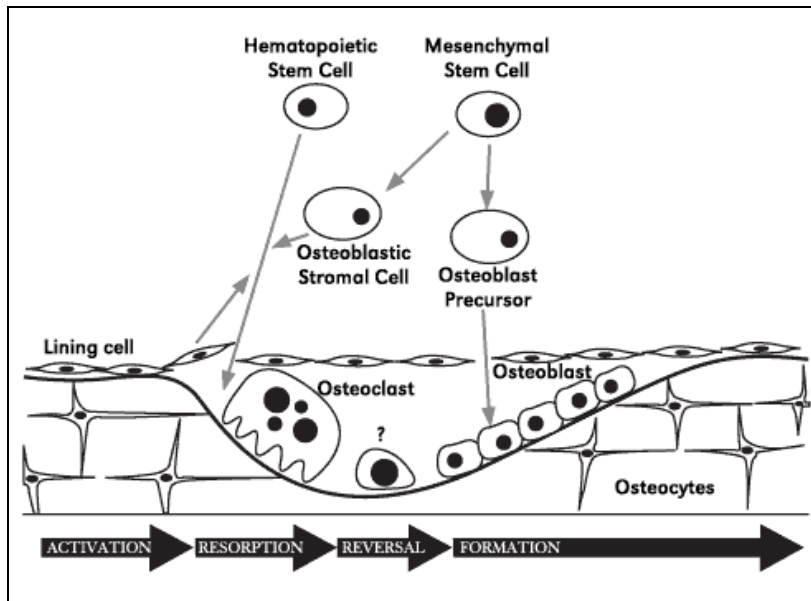


Abbildung 3: Knochenumbau³

Der Knochenstoffwechsel wird teils von übergeordneten, osteotropen Hormonen und teils von lokal wirksamen Mediatoren und Wachstumsfaktoren reguliert (Balli 2000). Hauptverantwortlich für ein normales Knochenwachstum sind das Wachstumshormon (Somatotropin, STH), der Insulin like growth factor (IGF), Schilddrüsenhormone (Trijodthyronin, Thyroxin, Calcitonin) und das Parathormon aus der Nebenschilddrüse im Zusammenspiel mit Vitamin D sowie Interleukin-1, Interleukin-2 und dem Tumor-Nekrose-Faktor- α (Davies et al. 2005, Hermann 2005, Schiebler et al. 1997).

Allein an der Steuerung des Kalziumstoffwechsels sind mehrere Organe und Hormone beteiligt, wie in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

Die *Knochenfestigkeit* ist abhängig von der Größe und Struktur des Knochens, der Knochenmineraldichte (Bone-Mineral-Density, BMD) und dessen Masse. Die Gesamtqualität wird durch folgende Faktoren mitbestimmt: Knochengeometrie, strukturelle Eigenschaften des Knochens wie Anzahl und Abstand der Quervernetzungen im trabekulären Knochen, das Verhältnis der Knochenumbauvorgänge, der Knochenresorption und -formation zueinander sowie die Materialeigenschaften des Knochens, d.h. Menge, Größe und Ausrichtung der Hydroxylapatitkristalle. Außerdem spielen der Ausprägungsgrad von Mikrofrakturen und Quervernetzung des Kollagens eine wichtige Rolle (Chesnut und Rosen 2001).

³ www.surgeongeneral.gov/.../images/Figure2-3.gif

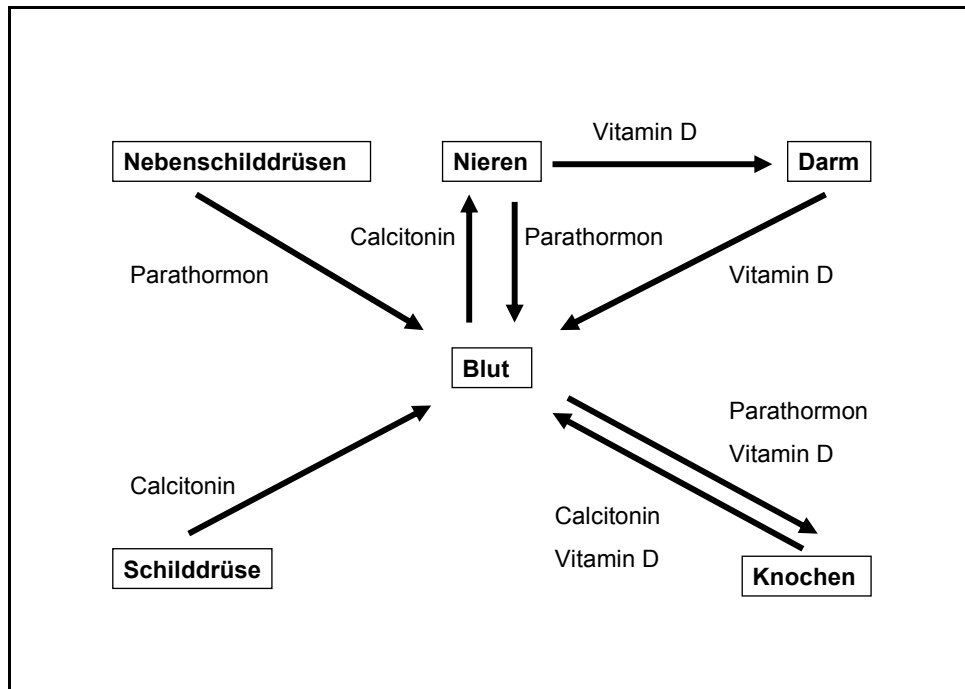


Abbildung 4: Am Kalziumstoffwechsel beteiligte Organe und Hormone⁴

Bei Heranwachsenden folgen Entwicklung von Masse und Geometrie des Knochens der Entwicklung der Körpermaße und Muskelkraft. Durch Zunahme der Festigkeit passt sich der Knochen an die durch biomechanische Kräfte bedingte Verformung an.

Es kann daher zwischen *primären* und *sekundären* Knochenerkrankungen unterschieden werden:

Bei primären Knochenerkrankungen ist die Knochenfestigkeit nicht an die Muskelkraft adaptiert.

Sekundäre Knochenerkrankungen zeichnen sich durch eine verminderte Knochenfestigkeit in Verbindung mit einer gelungenen Anpassung an eine verringerte Muskelkraft aus.

Der als funktionelle Muskel-Knochen-Einheit bezeichnete Zusammenhang zwischen Muskulatur und Skelett ist ein nützlicher Ansatz in der Diagnostik pädiatrischer Knochenerkrankungen (Schönau und Fricke 2006).

Besonders ausgeprägt ist dieser Zusammenhang zwischen muskulärer Belastung und Knochenneubildung in der Pubertät: in dieser Zeit führt ein Zuwachs an Muskelkraft zu einem fast doppelt so hohen Anstieg der Knochenfestigkeit als in der Zeit vor der Pubertät (Weineck 2000).

⁴ nach: Deetjen P et al. (2004)

Mädchen erreichen die größte Bone-Mineral-Density Zuwachsrate pro Jahr zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr, Jungen im Alter zwischen 13 und 17 Jahren (Sabatier et al. 1996).

Die Knochenmineraldichte nimmt im Jugendalter kontinuierlich zu und erreicht den maximalen Wert für die Wirbelsäule zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr bzw. im Oberschenkelhals vor dem 20. Lebensjahr. Die dabei erreichte Spitze-Knochen-Masse wird als „Peak-Bone-Mass“ (PBM) bezeichnet (Heaney et. al 2000).

Genetische Disposition, kalziumreiche Ernährung, regelmäßige Bewegung, eine ungestörte Zunahme an Gewicht und Körpergröße und eine normale sexuelle Reifung bestimmen die maximale Knochenmineraldichte bzw. Knochenmasse („Peak-Bone-Mass“) und damit auch das Osteoporoserisiko (Bonjour et al. 1994).

Der Aufbau einer hohen „Peak-Bone-Mass“ (PBM) kann somit nur im Kindes- und Jugendalter erfolgen. Jenseits des 20. bzw. 40. Lebensjahres kann die bis dahin erworbene PBM nur gehalten werden bzw. Verlusten entgegengewirkt werden. Der Aufbau einer optimalen PMB im Kindesalter ist also elementar für das weitere Leben und kann einer späteren Osteoporose vorbeugen (Glastre et al. 1990).

2.3 Veränderungen am kindlichen Knochen infolge maligner Erkrankungen

Wie im vorangegangenen Abschnitt dargelegt, ist für ein gesundes Knochenwachstum ein koordiniertes Zusammenspiel zahlreicher exogener und endogener Faktoren erforderlich.

Demzufolge können Störungen des Knochenwachstums und des Remodeling verschiedene Ursachen haben (Balli 2000, Frieling und Kruse 1996):

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. endokrin/metabolisch | (z. B. Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Morbus Cushing und Diabetes mellitus) |
| 2. iatrogen/medikamentös | (z. B. Glucocorticoide, Heparin und Immunsuppressiva) |
| 3. myelogen/onkologisch | (z. B. multiples Myelom und lymphoproliferative Erkrankungen, primäre Knochentumore und Metastasen) |
| 4. Inaktivität/Immobilisation | (Bettruhe, Paraplegie) (Zanchetta et al. 1995) |
| 5. Bindegewebserkrankungen | (z. B. Osteogenesis imperfecta und Marfan Syndrom) |
| 6. Komplexe Osteopathien | (z. B. renale und intestinale Osteopathie) |

7. Chronisch-entzündliche Erkrankungen

(z. B. Polyarthritits, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

Störungen des Knochenauf- und -umbaus können zur Osteoporose führen. Die Osteoporose ist definiert als ein Ungleichgewicht des Knochenab- und Knochenaufbaus; das Überwiegen des Knochenmasseverlustes führt zu einem Strukturverlust im Knochen und zu erhöhter Frakturanfälligkeit (Langenbeck 2005).

Die Osteoporose wird in primäre und sekundäre Formen unterteilt: Zur primären Form zählen die idiopathische (juvenile) sowie die Typ-I- und Typ-II Osteoporose. Die sekundäre Form der Osteoporose ist altersunabhängig und tritt daher auch bei malignen Erkrankungen im Kindesalter auf. Häufigste Ursachen sind dabei die längerfristige Medikamentenbehandlung z. B. mit Glukokortikoiden oder Zytostatika sowie die Immobilisation (z. B. längere Bettlägerigkeit, Sterilpflegemaßnahmen) (Ward 2005, Day 2004, Mittermayer et al. 2003, Braun et al. 2001).

Die Betroffenen sind gefährdet, die Knochenspitzenmasse (PBM) gesunder Gleichaltriger nicht zu erreichen und schon in jungen Jahren durch pathologische Frakturen erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität zu erleiden (Becher 2001).

Im Gegensatz zur Knochenmasse, die sich nur langsam verändert, läßt sich der dynamische Knochenstoffwechsel durch spezifische biochemische Serum- und Urinmarker erfassen: z. B. Kalzium und Phosphat im Serum sowie die alkalische Serumphosphatase. Bis auf die alkalische Phosphatase - ein ubiquitär vorkommendes Enzym mit hoher Anreicherung in den Osteoblasten, die bei der high-turnover-Osteoporose erhöht sein kann, sind die anderen Parameter bei Osteoporosepatienten jedoch meistens im Normbereich (Balli 2000).

2.4 Diagnostische Methoden in der pädiatrischen Osteodensitometrie

2.4.1 Methodische Grundlagen

Die Veränderungen der Knochenmineraldichte werden bei Erwachsenen über den T-Score erfasst. Der T-Score ist definiert als die Anzahl der Standardabweichungen von einem durchschnittlichen Bone-Mineral-Density Wert (BMD) (Moyad 2003, Kann 2001). Verglichen wird dabei jeweils der individuelle Messwert mit den Spitzen-Knochenwerten einer erwachsenen Vergleichspopulation desselben Geschlechts (Baroncelli 2008, Bartl 2004).

Ein DXA-T-Score > -1 SD (=Standard Deviation, Standardabweichung) charakterisiert den Normalbefund, ein Wert von -1 bis $-2,5$ SD entspricht einer Osteopenie, ein Wert $< -2,5$ SD ist typisch für die Osteoporose (Kann 2001, WHO 1994).

Die Osteoporoseschwere lässt sich neben der WHO-Einteilung auch hinsichtlich ihrer klinischen Symptome, wie von Frost et al. (2000) und Pollähne u. Minne (2001) beschrieben, in vier Grade einteilen:

- *Grad 0:* Osteopenie, keine Frakturzeichen, T-Score = -1 bis $-2,5$ SD
- *Grad 1:* verminderte Knochenmineraldichte, mögliche Frakturen, T-Score kleiner $-2,5$ SD
- *Grad 2:* erhöhtes pathologisches Frakturrisiko und erste Frakturen vor allem im Bereich der Wirbelsäule, medikamentöse Sanierung notwendig
- *Grad 3:* Therapie des Knochenmineralgehaltes, Schmerzbehandlung, Rehabilitation aufgrund multipler Frakturen.

Die Abnahme des T-Scores um eine Einheit (Standardabweichung) charakterisiert eine 10-15 %ige Reduzierung der BMD und gleichzeitig eine Verdopplung des Frakturrisikos. Ein T-Score von $-2,5$ bedeutet also eine Vervierfachung des Frakturrisikos (Moyad 2003, Kann 2001, Renz-Polster u. Braun 2001).

Für ultraschallbasierte Messverfahren (z. B. Sahara Bone Densitometer) wurden durch Vergleichsuntersuchungen (QUS vs. DXA) andere Schwellenwerte ermittelt: hier ist bereits ab einem T-Score von $< -1,80$ SD von einer Osteoporose auszugehen (Frost et al. 2000).

Im Kindesalter wird statt dem T-Score der Z-Score ermittelt. Der Z-Score bezieht sich, im Unterschied zum T-Score, auf eine Vergleichspopulation *desselben Alters*. Der Z-Score stellt damit den Messwert als Variation vom Normalwert einer altersgleichen Population dar (Baroncelli 2008, Levasseur et al. 2003, Kann 2001). Bei Patienten bis zum 30. Lebensjahr muss die Evaluierung daher mithilfe des Z-Scores erfolgen (Moyad 2003).

Um pathologische Veränderungen der Knochenmineraldichte zu erkennen, wird die Osteodensitometrie eingesetzt (Baroncelli 2008, Kluge et al. 2005, Kann 2001). Die derzeit klinisch verwendeten Methoden werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

2.4.2 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Das derzeit am häufigsten eingesetzte und einzige von der WHO anerkannte Standardverfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Knochenmineraldichte ist die DXA-Methode,

gekennzeichnet durch Messungen mit Hilfe von zwei energetisch unterschiedlichen Röntgenquellen (Kann 2001, Genant et al. 1999). Die DXA stellt eine Weiterentwicklung der Dual-Photonen-Absorptiometrie (DPA) dar, mit kürzeren Messzeiten sowie erhöhter Präzision und Auflösung (Herrmann 2005, Kann 2001, Pietrobelli et. al 1998).

Zwei-Spektren-Verfahren beruhen auf der Tatsache, dass verschiedene Materialien Röntgenstrahlen energieabhängig in unterschiedlichem Ausmaß absorbieren (Felsenberg und Gowin 1999).

So absorbiert Hydroxylapatit bei großer Wellenlänge deutlich mehr Röntgenstrahlung als Weichteilgewebe, bei höheren Energien ist die Absorption proportional zur Dichte des jeweiligen Gewebes. Wasserhaltiges Weichgewebe zeigt im Vergleich zu Fettgewebe die größere Absorption von Röntgenstrahlen. Die größte Absorption weist jedoch Knochen- bzw. Mineralgewebe auf (Scholz et al. 2002, Kann 2001, Schneider und Reiners 1998).

Dieser Effekt wird bei der Knochenmineraldichtemessung genutzt, da Knochen aufgrund des unterschiedlichen Anteils von Kompakta und Spongiosa unterschiedliche Absorptionseigenschaften besitzen. Aus der Differenz der Schwächungswerte bei unterschiedlichen Strahlungsenergien kann so auf die Materialzusammensetzung geschlossen werden (Baroncelli 2008, Kann 2001, Felsenberg und Gowin 1999).

Zur Messung werden niedrige Strahlungsenergien in der Größenordnung von 10-30 μSv eingesetzt, bei denen die Abschwächung durch Knochenmaterial im Vergleich zu Luft oder Wasser fünfmal größer ist (Kann 2001). Der Anteil der absorbierten Strahlung ist bei der DXA eine Funktion der Dichte des Materials und damit der Masse kalziumhaltiger Kristalle pro *Flächeneinheit* (Kann 2001, Laskey 1996).

Bei der DXA-Methode kann im Gegensatz zur pQCT nur ein *zweidimensionales* Bild erzeugt und daraus ein integraler Wert ermittelt werden; die Bestimmung der dreidimensionalen Verteilung der Knochenmineraldichte ist nicht möglich. Es erfolgt somit eine näherungsweise Schätzung der Dichte. Das Ergebnis wird in g/cm^2 angegeben (Kann 2001).

Ein weiterer Nachteil ist häufig das Fehlen von geräteinternen Referenzwerten gesunder Kinder bis zum 10. Lebensjahr (Tuchscherer 2007).

Die DXA wird als sinnvoll für Einzelfallvergleichsuntersuchungen erachtet, um Veränderungen im Knochenmineralgehalt zu verfolgen und Frakturrisiken zu erkennen. Standardisierte Messorte sind die Lendenwirbelsäule (L1-L4) und der Oberschenkelhals (Kann 2001, Heilmann et al. 1998).

Die Vorteile der DXA: das Verfahren arbeitet preiswert, schnell und mit einer geringen Strahlenbelastung. Der LUNAR DPX-Scanner benötigt z. B. für einen Scan der Lenden-

wirbelsäule ca. 6 Minuten und des Femur ca. 3 Minuten. Dabei wird eine Präzision von 0,6-1,5% (Mazess et. al 1989) bzw. 1-3% bei einer Richtigkeit von 5-10% erreicht (Kann 2001).

2.4.3 Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Die QCT ermittelt – im Gegensatz zur DXA-Methode - über ein definiertes *Volumen* einzelner gemessener Schichtebenen die echte Dichte eines Körpers (Kalender 2005, Kann 2001, Prevrhal et al. 1999).

Für einzelne Schichtebenen werden bei der QCT so genannte Hounsfield-Werte angegeben. Die „Hounsfield –Units“ (HU von Wasser = 0 HU, Luft = -1000 HU) werden dann über einen Kalibrierstandard als Dichte von Hydroxylapatit (HA) in g/cm^3 berechnet (Bartl 2001, Kann 2001). Normal entwickelte, d. h. gesunde Knochen weisen eine Dichte von mehr als 120 $\text{mg Ca-HA}/\text{cm}^3$ auf, mit sinkenden Werten steigt das Osteoporose-Risiko: Werte zwischen 80 und 120 $\text{mg HA}/\text{cm}^3$ deuten auf eine Osteopenie hin, Werte unterhalb von 100 $\text{mg HA}/\text{cm}^3$ geben ein hohes Frakturrisiko an (Bartl 2001). Berthold et al. (2006) geben für präpubertäre Kinder beiderlei Geschlechts eine normale Knochenmineraldichte im Bereich der Lendenwirbelsäule von 150 mg/ml mit einer Standardabweichung von 20 mg/ml an.

Die QCT kann als „Ein-Energie-Methode“ (Single-Energy QCT, SE-QCT) oder „Zwei-Energie-Methode“ (Dual-Energy QCT, DE-QCT) eingesetzt werden (Kann 2001). In der klinischen Routine wird meist die technisch einfachere SE-QCT angewandt, da sie bei geringerer Strahlenexposition eine höhere Reproduzierbarkeit aufweist (Kann 2001, Prevrhal et al. 1999).

Die hohe Präzision und die Möglichkeit, zwischen Spongiosa und Kompakta zu unterscheiden, stehen dem Nachteil der hohen Anschaffungskosten und der Strahlenbelastung von bis ca. 100 μSv gegenüber (Leonard et al. 2004, Kann 2001, Braun et al. 1998).

2.4.4 Digitale Radiogrammetrie (DXR)

Die DXR wird erst seit wenigen Jahren als Erweiterung der Röntgenanalyse durchgeführt.

Dazu werden konventionelle Röntgenbilder der linken Hand oder des Unterarms (Strahlengang posterior-anterior mit Photonenenergie = 45 kV, Leistung = 3,2 bis 4 mAs, Film-Fokus-Abstand = 1m, Strahlenbelastung ca. $1\mu\text{Sv}$) eingescannt und mithilfe einer computergestützten Bild- und Texturanalyse ausgemessen (Mentzel et al. 2007, Malich et al. 2003a, Jørgensen et al. 2000).

Mithilfe der DXR ist es möglich, den Metakarpalindex (MCI) und die kortikale Dicke (CD) zu ermitteln, woraus sich durch Umrechnung *Knochenmineraldichtewerte* bestimmen lassen. Es wird das kortikale Volumen pro Fläche ermittelt. Daher ermöglicht dieses Verfahren eine Osteoporosediagnostik an bereits vorhandenen Röntgenbildern ohne zusätzliche Strahlenbelastung und mit geringem apparativem Aufwand.

Studien ergaben, dass sich die DXR gut zur Abschätzung von Knochenmineraldichteparametern im Kindesalter eignet (Mentzel et al. 2007, Malich et al. 2003a, Jørgensen et al. 2000). Die DXR ist insbesondere deshalb ein gut geeignetes Verfahren, da bei vielen chronischen Krankheitsbildern von Kindern (z. B. Asthma bronchiale, zystische Fibrose), sowie bei onkologischen Erkrankungen und Syndromen oder Wachstumsstörungen Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters angefertigt werden (Mentzel et al. 2007, Mentzel et al. 2005a, Ontell et al. 1996). Die DXR kann somit auch gut als Screening-Verfahren für Verlaufsuntersuchungen eingesetzt werden (Mentzel et al. 2007, Malich et al. 2003a). Als Vergleich stehen Normwerte des Kindes- und Jugendalters zur Verfügung (van Rijn et al. 2004, Malich et al. 2003a).

2.4.5 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Um Elastizität, Struktur und Stabilität des Knochens zu beurteilen, eignen sich Ultraschallverfahren besonders gut. Dabei werden Ultraschallgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS) und –abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) gemessen. Die Abschwächung ist dabei eine Funktion der Mikrostruktur des Knochens (Baroncelli 2008, Mohr et al 2004, Malich et al. 2003b, Kann 2001, Kaufmann et al. 2001).

Der häufigsten Messorte sind der Kalkaneus (hier wird eine Quer-Transmissionsmessung durchgeführt) und die Tibia (Durchführung von Reflexionsmessungen über eine Längs-Transmissionsmessung). Im letzteren Fall wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Impulswelle bestimmt. Darüber hinaus eignen sich auch die proximalen Phalangen der Finger, die Patella und der distale Radius (Baroncelli 2008, Kann 2001, Heilmann et al. 1998).

Die anatomische Beschaffenheit des Kalkaneus ist besonders günstig für Ultraschallmessungen geeignet aufgrund der fast ebenen medio-lateralen Oberflächen und der dünnen kortikalen Hülle sowie des dünnen darüber liegenden Weichgewebes (Wünsche et al. 2000, Sundberg et al. 1998). Durch das hohe Oberflächen-Volumen-Verhältnis und deutlich erhöhte Umbauraten im Vergleich zu kortikalem Knochen manifestieren sich metabolische Knochenveränderungen im Kalkaneus deutlich früher (Cheng et al. 1997).

Die Tibia eignet sich aufgrund des hohen kortikalen Knochenanteils besonders für Reflexionsmessungen (Baroncelli 2008, Chen et al. 2004, Mohr et al. 2004, Heilmann et al. 1998).

Der QUS arbeitet mit Schallwellen im Bereich von 0,2 bis 0,8 MHz. Die Daten (SOS und BUA) werden mit einer Referenzgruppe verglichen und – je nach Altersgruppe - als T- oder Z-Scores berechnet (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004, Kann 2001).

Da es sich um eine strahlungsfreie Methode handelt, wird sie besonders in der Pädiatrie geschätzt; weitere Vorteile liegen in der schnellen, sicheren und einfachen Durchführbarkeit der Untersuchungen.

Die anhand von QUS-Werten ermittelte Präzision und Genauigkeit des vorhergesagten Frakturrisikos werden in der Literatur unterschiedlich angegeben (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004, Moyad 2003). Außerdem sind Vergleiche der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen auch aufgrund der großen technologischen Diversität schwierig (Baroncelli 2008, Cheng et al. 1997).

Der Einsatz von QUS als Screening-Methode für Verlaufsuntersuchungen und als Ergänzung zur Osteoporosediagnostik mittels DXA-BMD-Messungen sind jedoch durchaus sinnvoll, da über QUS-Messungen zusätzliche Informationen über die *Knochenarchitektur* erhalten werden, womit Aussagen über das Osteoporoserisiko erhärtet werden können (Baroncelli 2008, Chen et al. 2004).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen der Ultraschallmessung und der BMD-Messung mit DXA variieren gemäß unterschiedlicher Studien zwischen $r = 0,5$ und $0,8$ (Tuchscherer 2007) und $r = 0,93$ (Chen et al. 2004).

3 Zielsetzung

3.1 Problem

Die hohe Malignität kindlicher Krebserkrankungen macht eine umfangreiche Kombination aus Chemotherapie, Operation und Radiotherapie notwendig. Dabei können zahlreiche Nebenwirkungen und auch Folgeerkrankungen auftreten.

Neben der erfolgreichen Tumorbekämpfung spielt in der pädiatrischen Onkologie zunehmend die Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen und Langzeitfolgen eine Rolle. Ein Hauptproblem stellt dabei die langfristige Immobilisation dar. Aufgrund mangelnder körperlicher Bewegung und reduzierter Muskelleistung, aber auch vor allem infolge der medikamentösen Therapie sind Auswirkungen am Skelett im Sinne einer reduzierten Mineralisation zu erwarten, verbunden mit der Gefahr der Ausbildung einer geringeren Spitzenknochenmasse („Peak-Bone-Mass“) im Vergleich zu gesunden Kindern.

Daher wird bei diesen Patienten bereits frühzeitig mit der prophylaktischen Behandlung einer Osteoporose begonnen.

3.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll die Frage beantworten, welche Veränderungen des Skelettsystems bei pädiatrischen Malignom-Patienten nach einer Stammzelltransplantation mittels quantitativer Analysemethoden erfasst werden können.

Dazu wurden die alternativen Untersuchungsmethoden des Quantitativen Ultraschall (QUS) und der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) angewandt, sowie Angaben zu Diagnostik und Therapie ausgewertet. Außerdem wurden ausgewählte klinisch-chemische Laborparameter in die Arbeit einbezogen.

Der *Quantitative Ultraschall* (QUS) zur Beurteilung von Knochenmineralisation und Knochenaufbau am peripheren Skelett ist aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung eine interessante Alternative zu den strahlenbasierten Untersuchungsmethoden wie z. B. DXA, DXR oder pQCT.

Bei der *DXR* wird eine (vorhandene) Röntgenaufnahme der linken Hand zur Bestimmung der Knochenmineraldichteparameter eingesetzt. Da diese Röntgenaufnahmen zur Beurteilung des Knochenalters in der pädiatrischen Onkologie gehäuft angefertigt werden, sind sie für *Vergleichsuntersuchungen* gut geeignet.

Die vorliegende Studie soll folgende Fragen beantworten:

- 1) Zeigen Kinder und Jugendliche mit maligner Grunderkrankung im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe auffällige quantitative Parameter bei der Ultraschallmessung am peripheren Skelett (Kalkaneus, Tibia, Radius)?
- 2) Zeigen Kinder und Jugendliche mit maligner Grunderkrankung bei der Digitalen Radiogrammetrie im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe auffällige Parameter, die für eine reduzierte Knochenmineraldichte sprechen?
- 3) Zeigen die Messwerte der Knochenparameter geschlechtsspezifische Unterschiede?
- 4) Wie gut korrelieren die erhobenen Messwerte des Quantitativen Ultraschalls und der Digitalen Radiogrammetrie miteinander?
- 5) Lassen sich zu den klinisch-paraklinischen Befunden der Patienten Korrelationen herstellen und gibt es klinische Parameter, die mit entsprechenden Befunden des QUS oder der DXR einhergehen und entsprechende Vorhersagen zur Mineralisation ermöglichen?
- 6) Zeigen die erhobenen Parameter des QUS und der DXR im Krankheitsverlauf eine Dynamik und lassen sich diese Veränderungen mit dem klinischen Krankheitsverlauf korrelieren?

4 Methodik

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Gesamtkollektiv

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 47 Patienten (26 weibliche und 21 männliche Personen) der Abteilung Hämatologie/Onkologie der Universitätskinderklinik Jena im Alter bis 19 Jahre, bei denen eine Knochenmarktransplantation (KMT), eine Blutstammzelltransplantation (PBSCT) und/oder eine Radio-/Chemotherapie durchgeführt worden war. Berücksichtigt wurden Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen (als Vergleichsgruppe).

Ausgewählt wurden Patienten, bei denen im Erfassungszeitraum 1997 bis 2006 mehrfach Quantitative Ultraschallmessungen und DXR-Analysen (bzw. Röntgenaufnahmen der linken Hand) angefertigt worden waren und bei denen aus den Krankenunterlagen ein möglichst vollständiges Datenprofil (s. u.) erstellt werden konnte.

Von diesen Patienten wurden erfasst:

- Kalendarisches Alter (47 Datensätze)
- Körperhöhe (45 Datensätze)
- Körpergewicht (45 Datensätze)
- BMI (45 Datensätze)
- Knochenalter (43 Datensätze)

Das Knochenalter wurde entsprechend der Methode von Greulich und Pyle bestimmt. Hierbei wurden 31 Standard-Handröntgenbilder von Jungen und 29 Aufnahmen von Mädchen für alle Altersstufen zugrunde gelegt (Greulich und Pyle 1959).

In Tabelle 1 sind die Grunddaten des Patientenkollektives zusammengefasst.

Tabelle 1: Grunddaten des Patientenkollektives

		Lebensalter [Jahre] N = 47	Knochenalter [Jahre] N = 43	Körpergröße [cm] N = 45	Gewicht [kg] N = 45	BMI [kg/m ²] N = 45
Jungen N = 21	M	9	10	144	38	17,6
	Min	1	1	101	18	13,8
	Max	19	18	180	75	23,1
	SD	5	5	23	15	2,3
Mädchen N = 26	M	9	11	145	42	18,6
	Min	4	4	97	14	12,6
	Max	18	18	175	73	26,1
	SD	5	4	22	18	3,9

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Es wurden außerdem die Grunderkrankung, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung, der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und aktuellem Therapiebeginn bzw. Transplantation sowie den einzelnen Messungen ermittelt.

Dokumentiert wurden auch:

- Relevante Nebendiagnosen
- Menarche
- Kontrazeption (Art und Dauer)
- Therapieart und Komplikationen
- Immobilisationsbeginn und –zeitraum
- Graft-versus-Host Disease (GvHD)-Prophylaxe und –therapie
- Medikationsart und –zeitraum bezogen auf die Messzeitpunkte
- Ausgewählte Standardlaborwerte (Konzentrationen von Kalzium, Phosphat, Alkalischer Phosphatase im Blut)

4.1.2 Patienten mit malignen Grunderkrankungen

Unter den 47 Patienten fanden sich 41 Patienten mit malignen Grunderkrankungen. Dabei handelte es sich um 20 Fälle von ALL, 4 Fälle von AML, 5 Patienten mit CML, 3 Fälle mit PNET, 3 Patienten mit Ewing-Sarkom, 2 Fälle mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS), 2 Fälle mit Rhabdomyosarkom und jeweils 1 Patient mit Morbus Hodgkin und Keimzelltumor. Die größte Teilgruppe bildeten damit die Patienten mit akuter Leukämie.

4.1.3 Patienten mit akuter Leukämie

Es wurden 24 Patienten mit akuter Leukämie untersucht, davon 20 Fälle von Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) und 4 Fälle von Akuter Myeloischer Leukämie (AML).

Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die spezifischen Diagnosen von Patienten mit ALL nach Untergruppen.

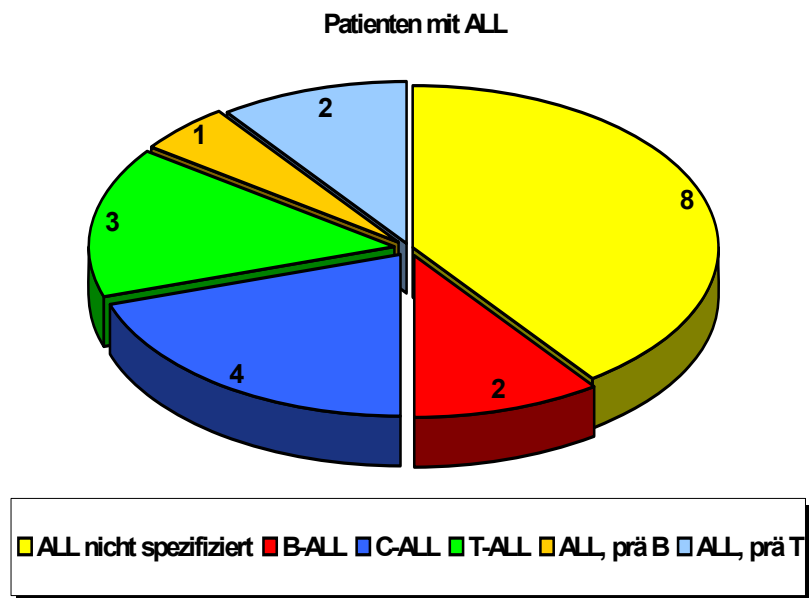


Abbildung 5: Diagnoseverteilung der Patienten mit akuter Leukämie

Alle 20 Leukämie-Patienten erhielten allogene Transplantationen, 9 davon allogene Stammzelltransplantate (PBSCT), 11 Patienten allogene Knochenmarktransplantate (KMT) (Abb. 6).

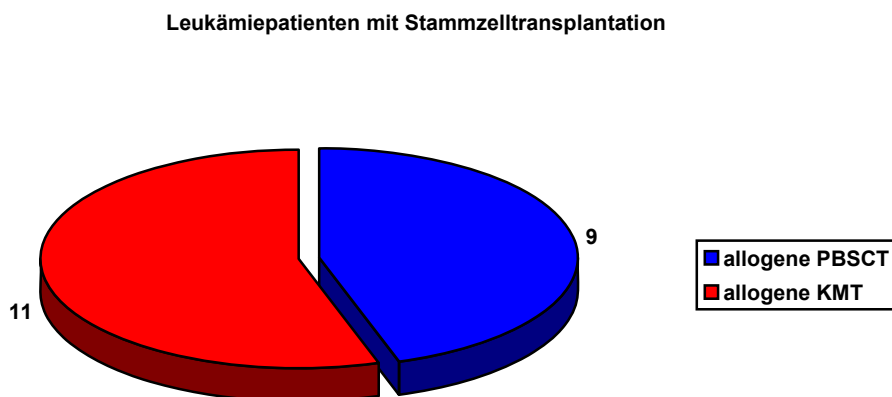


Abbildung 6: Stammzelltransplantation der Leukämie-Patienten

4.1.4 Patienten mit weiteren malignen Erkrankungen

Bei den übrigen Erkrankungen überwog die Chronische Myeloische Leukämie (CML) mit 29% (5) von 17 Patienten (Abb. 7).

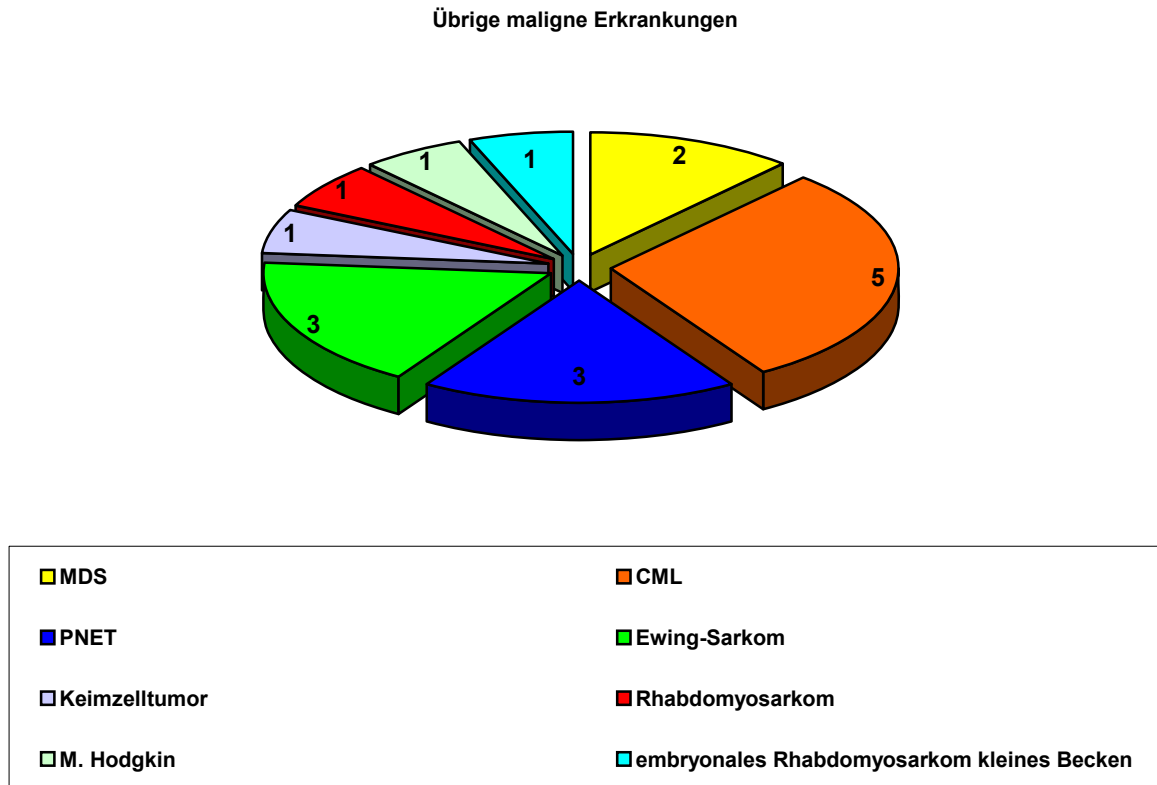


Abbildung 7: Patienten mit anderen malignen Grunderkrankungen

4.1.5 Patienten mit nicht malignen Grundkrankheiten

6 Patienten wiesen nicht-maligne Grundkrankheiten auf: 2 Patienten mit juveniler Rheumatoider Arthritis (RA), 1 Patient mit aplastischer Anämie, und jeweils 1 Patient mit juveniler chronischer Polyarthrit, Panmyelopathie, Lupus erythematodes.

4.1.6 Patienten mit Transplantation: Gesamtkollektiv

Insgesamt erhielten 39 Patienten eine Transplantation, entweder Knochenmarktransplantation (KMT) oder periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) (Abb. 8). 14 Patienten erhielten allogene KMT, 2 Patienten autologe KMT, 15 Patienten allogene PBSCT und 8 Patienten autologe PBSCT.

6 der KMT-Patienten erhielten vorab eine Chemotherapie, 7 Patienten eine kombinierte Chemo-Radiotherapie und für 3 Patienten waren keine genauen Angaben zur Konditionierungstherapie zu erhalten.

12 der PBSCT-Patienten erhielten vor der Transplantation eine Chemotherapie, 11 Patienten eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie.

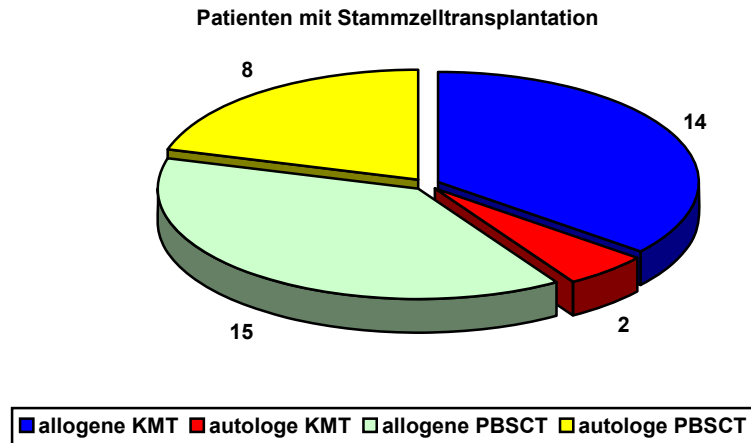


Abbildung 8: Patienten mit Stammzelltransplantation

4.2 Datenerhebung der Knochenparameter

4.2.1 Datenerfassung mittels QUS

4.2.1.1 Kalkaneus-Ultraschallverfahren (Sahara Bone Densitometer)

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv anhand von bereits erhobenen Quantitativen Ultraschall Messungen. Aus bis zu sechs Datensätzen von unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden die quantitativen Ultraschallparameter des rechten und linken Kalkaneus sowie deren Durchschnittswert mittels des transportablen Sahara-Knochen-Sonometers (Hologic, Waltham, MA, USA) bestimmt (Abb. 9a,b).

Die Ultraschallwellen werden im Verlauf durch den zu untersuchenden Körperteil von Knochen- und Weichteilstrukturen unterschiedlich absorbiert, gestreut und reflektiert (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004, Kann 2001, Kauffmann et al. 2001, Sundberg et al. 1998).



*Abbildung 9a,b: Sahara-Bone-Densitometer
und schematische Darstellung der Messstrecke ⁵*

Abhängig von den Struktureigenschaften des untersuchten Gewebes erfahren die Schallwellen somit eine Geschwindigkeitsänderung. Man erhält die so genannte Ultraschall-transmissionsgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS), gemessen in m/s. Des Weiteren werden die Schallwellen bei der Quertransmission frequenzabhängig gedämpft (Broad-band Ultrasound Attenuation, BUA) gemessen in dB/MHz. Abschwächung und Transmissionsgeschwindigkeit (BUA und SOS) sind eine Funktion des trabekulären Anteils im Knochen. Daher erhält man bei osteoporotisch verändertem Knochen infolge der geringeren Leitfähigkeit bzw. der längeren Transmissionszeit durch das poröse Gewebe geringere Werte für BUA und SOS (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004, Malich et al. 2003b, Glüer et al. 1999).

Bei der Messung am Kalkaneus wird der Fuß des Patienten in einer Mulde im Gerät positioniert und mit einer speziellen Haltevorrichtung gesichert, um Fehlmessungen infolge von Bewegungen oder Positionsveränderungen vorzubeugen. Ultraschallsender und –empfänger befinden sich einander gegenüber jeweils seitlich an der Ferse. Der Kontakt zur Haut wird über ein Gel auf Wasserbasis hergestellt.

Um reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten, sind eine regelmäßige Eichung des Gerätes und die Einhaltung einer konstanten Umgebungstemperatur erforderlich (Ikeda u. Iki 2004).

⁵ aus a: Tuchscherer (2007) und b: Baroncelli (2008)

Nach der Messung wurden die QUS-BUA- und die QUS-SOS-Werte der Patienten mit denen eines gesunden pädiatrischen Jenaer Referenzkollektivs unter Verwendung einer Excel-Funktion verglichen (Wünsche et al. 2000). Die dabei aus dem Messwert und den Referenzdaten berechneten Z-Scores sind auf das Alter, die Körpergröße, das Gewicht und den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten bezogen.

Es wurden folgende Daten erhalten:

Kalkaneus:

- Speed of Sound, SOS [m/s]
- Broadband Ultrasound Attenuation, BUA [dB/MHz]
- Z-Score für SOS in Bezug zu Lebensalter, Höhe, Gewicht, BMI [SD]
- Z-Score für BUA in Bezug zu Lebensalter, Höhe, Gewicht, BMI [SD]

4.2.1.2 Tibia-Radius-Ultraschallverfahren (Omnisense-7000 P-Sonometer)

Eine weitere Methode zur Bestimmung von quantitativen Parametern mit Hilfe von Ultraschall ist das Tibia-Radius-Verfahren. Dabei wird eine Messung am kortikalen Knochen des Radius, der Tibia oder auch an der II., III. oder IV. Fingerphalanx durchgeführt. In unserer Studie wurden nur Messungen an Tibia und Radius berücksichtigt.

Beim Omnisense-Sonometer befinden sich Ultraschallsender und -empfänger in einem gemeinsamen Ultraschallkopf. Der Luftwiderstand wird auch hier mit einem Wasserbasisgel überbrückt.

Die Messung am Unterarm erfolgt im distalen, unteren Drittel des Radius sowie am Unterschenkel in der Mitte der Tibia. Die Messung wird an der jeweils nicht-dominanten Extremität bzw. im Falle von Frakturen oder Deformationen an der gesunden Seite durchgeführt.

Die mit ca. 0,5 - 2 MHz ausgesandte Schallwelle breitet sich - im Unterschied zur Quersmission beim Kalkaneus-Ultraschallverfahren - unter der Knochenoberfläche via *Längstransmission* aus (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004, Hans et al. 1999).

Der Knochen muss daher mit dem Schallkopf in einem Winkel von ca. 180° bei der Messung umfahren werden. Die ausgesandten Schallwellen, welche sich entlang der Knochenoberfläche ausbreiten, werden von den Empfängerelementen (Receiver) aufgenommen und daraus eine quantitative Information, die Schallgeschwindigkeit (SOS), errechnet (siehe Abbildung 10). Eine geringere kortikale Dicke bedingt eine geringere Schallgeschwindigkeit (Baroncelli 2008, Mohr et al. 2004).

Erfahrungsgemäß ist die Parameterbestimmung am Radius bei sehr kleinen Kindern bzw. Patienten mit dünnen Unterarmknochen sehr schwierig, so dass häufig ungenaue SOS-Werte gemessen werden.

Dagegen ist am Unterschenkel die Parameterbestimmung durch die entsprechende Tibiagröße prinzipiell schon im Neugeborenenalter möglich (Baroncelli 2008, van Rijn et al. 2003, Zadik et al. 2003).

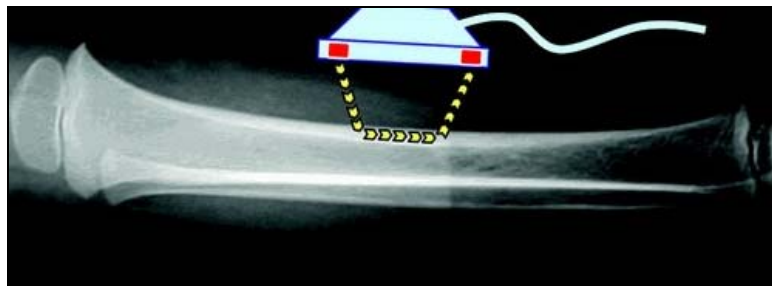


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Messung an der Tibia⁶

Der Vorteil dieser Methode besteht in der Durchführung multilokaler Messungen und einer VorabEinstellung der Altersgruppe (Neugeborene, Kinder oder Erwachsene). Die im Gerät integrierte Software vergleicht die berechnete Schallgeschwindigkeit mit dem jeweiligen altersspezifischen Wert einer vom Hersteller vorgegebenen Referenzdatenbank und errechnet daraus einen Z-Score bzw. eine Perzentile der SOS; bei Erwachsenen wird statt dessen ein Vergleichswert zu Gesunden (T-Score) berechnet. Demzufolge müssen vor jeder Messung Lebensalter, Körpergröße und Gewicht des Patienten angegeben werden.

Im Gegensatz zum Sahara-Bone-Densitometer verfügt das Gerät über einen internen Datenspeicher, der Verlaufskontrollen auf einfache Art und Weise ermöglicht.

Es wurden folgende Daten erhalten:

Tibia:

- Speed of Sound [m/s]
- Lebensalter-Z-Score für SOS [SD]

Radius:

- Speed of Sound [m/s]
- Lebensalter-Z-Score für SOS [SD]

⁶ aus: Baroncelli (2008)

4.2.2 Datenerfassung mittels DXR (Pronosco X-posure System)

Im Rahmen dieser Studie wurde auf bereits vorliegende Aufnahmen der linken Hand zurückgegriffen, die zur Bestimmung des Knochenalters angefertigt worden waren.

Zum Scannen der Röntgenaufnahmen wurde das Pronosco X-posure System (Version V.2, Sectra, Schweden) verwendet. Es besteht aus einem hochauflösenden Scanner und angeschlossenem Computer mit einer entsprechenden Bearbeitungssoftware (Abb. 11).



Abbildung 11: Pronosco X-posure System⁷

Die Software legt automatisch an der Aufnahme der Hand so genannte ROIs (Regions of Interest) im Bereich der Metakarpalia II, III und IV fest, in denen die Knochenmineraldichte bestimmt wird. Die Messung erfolgt nur bei ausreichender Bildqualität (Malich et al. 2003a).

Es werden die Wandstärke der Knochenrinde und die durchschnittliche Knochenbreite am schmalsten Knochendurchmesser ermittelt. Außerdem wird für die Mittelhandknochen der Metakarpalindex (MCI) errechnet. Dieser MCI beschreibt quantitativ die Summe aller Quotienten aus Metakarpalwandstärke und Metakarpalknochenbreite. Knochenbreite und Rindenstärke der drei untersuchten Knochen bestimmen das Knochenvolumen in jedem Areal, welches unter Zuhilfenahme von Korrekturfaktoren wie Porosität und Streifigkeit zur Abschätzung der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density) in g/cm^2 herangezogen wird (Jørgensen et al. 2000). Der als Porosität bezeichnete Parameter ist ein Faktor, der unter anderem Hinweise auf die Rauigkeit der Kortikalis gibt (Black et al. 2001).

⁷ aus: Mentzel HJ et. al (2006)

Folgende Daten wurden ermittelt:

- Bone-Mineral-Density (DXR-BMD) [g/cm²]
- Metakarpalindex (DXR-MCI)
- Kortikale Dicke (CD) [cm]
- Porositäts-Index (DXR-PI)
- Z-Score für DXR-BMD in Bezug auf Lebens- und Knochenalter [SD]
- Z-Score für DXR-MCI in Bezug auf Lebens- und Knochenalter [SD]

Die Z-Scores wurden anhand der Jenaer Referenzdaten gesunder Kinder errechnet (Malich et al. 2003a).

4.3 Klinische Parameter

Es wurden folgende klinische Parameter in die Auswertung einbezogen:

- Relevante Nebendiagnosen
- Immobilisationsdauer [Tage]
- Medikation (Dauermedikation, aktuelle Medikation, GvHD-Therapie)
- Paraklinische Befunde (Konzentrationen im Blutserum: Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase)

4.4 Datenanalyse und statistische Auswertung

Von den Messdaten des QUS wurden die BUA- und die SOS-Werte mit denen eines gesunden pädiatrischen Jenaer Referenzkollektivs verglichen (Wünsche et al. 2000) und daraus Z-Scores bezogen auf Lebensalter, Körpergröße, Gewicht und BMI des Patienten errechnet. Aus den DXR-Daten BMD und MCI wurden die Z-Scores bezüglich Lebensalter und Knochenalter anhand vorliegender Jenaer Referenzdaten gesunder Kinder errechnet (Malich et al. 2003a). Die Berechnung des Z-Scores erfolgt, indem ein altersentsprechender Vergleichswert gesunder Kinder vom aktuellen Messwert subtrahiert und durch die Standardabweichung des Vergleichswertes dividiert wird:

$$Z = (X_u - X_m) \times SD^{-1}$$

(X_u = Meßwert, X_m = Mittelwert der Referenzgruppe im selben Alter und SD = Standardabweichung von der normalen Gruppe).

Tabelle 2: Zusammenfassung der untersuchten Knochenparameter

Verfahren	Abkürzungen	Erklärungen
Kalkaneus Ultraschall Sahara Bone Densitometer	SOS	Speed of Sound [m/s], Durchschnitt beider Kalkanei
	BUA	Broadband Ultrasound Attenuation [dB/MHz], Durchschnitt beider Kalkanei
	SOS-Lebensalter-Z SOS-BMI-Z SOS-Körpergewicht-Z SOS-Körperhöhe-Z	Z-Score für SOS in Bezug zu Lebensalter, Höhe, Gewicht, BMI [SD]
	BUA-Lebensalter-Z BUA-BMI-Z BUA-Körpergewicht-Z BUA-Körperhöhe-Z	Z-Score für BUA in Bezug zu Lebensalter, Höhe, Gewicht, BMI [SD]
Tibia-Radius-Ultraschall Omnisense-7000 P-Sonometer	SOS-Tibia	Speed of Sound [m/s]
	SOS-Radius	Speed of Sound [m/s]
	SOS-Tibia-Z	Z-Score Tibia in Bezug auf Lebensalter [SD]
	SOS-Radius-Z	Z-Score Radius in Bezug auf Lebensalter [SD]
DXR Pronosco X-posure System-	DXR-BMD	Bone Mineral Density, Knochenmineraldichte [g/cm ²]
	DXR-BMD-Lebensalter-Z	Z-Score für BMD in Bezug auf Lebensalter [SD]
	DXR-BMD-Knochenalter-Z	Z-Score für BMD in Bezug auf Knochenalter [SD]
	DXR-MCI	Metakarpalindex
	DXR-MCI-Lebensalter-Z	Z-Score für MCI in Bezug auf Lebensalter [SD]
	DXR-MCI-Knochenalter-Z	Z-Score für MCI in Bezug auf Knochenalter [SD]
	DXR-PI	Porositätsindex
	DXR-CD	Kortikale Dicke in cm

Die Parameter der Patienten mit malignen Erkrankungen wurden mit denen von Patienten ohne maligne Erkrankungen verglichen.

Die Korrelationen zu patienten- und erkrankungsspezifischen Parametern wurden jeweils an den ersten Messungen im aktuellen Therapiezeitraum ermittelt.

Die Korrelationen zu therapiespezifischen und paraklinischen Parametern wurden zum einen an den ersten Messungen nach erfolgter Transplantation und Immobilisation berechnet.

Um therapiespezifische Veränderungen der Knochenparameter im Verlauf der Behandlung besser beurteilen zu können, wurde außerdem ein Kollektiv von 25 Patienten ausgewählt, für die sowohl zeitnah vor der Transplantation (Zeitpunkt t1) als auch nach Ende der Immobilisation (Zeitpunkt t2) vergleichbare Parameter vorlagen.

Die Analyse der Daten erfolgte mit SPSS 12.0 bzw. Excel. Es wurden Korrelationsanalysen nach Pearson und Spearman durchgeführt. Die Normalverteilung der Knochenmineraldichteparameter wurde im Vorfeld überprüft.

Der Mittelwertvergleich nominaler Merkmale (z.B. Geschlecht, Diagnose, Erkrankungsart, Medikation) erfolgte anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben. Mittelwertunterschiede anderer Einflüsse mit mehr als zwei Ausprägungen (z.B. Lebensalter und Knochenalter, Erkrankungsdauer, Immobilisationsdauer, Laborwerte) wurden anhand einfaktorieller ANOVA-Analysen getestet. Eine wechselseitige Beeinflussung zweier Merkmale wurde mit der multifaktoriellen Analyse kontrolliert.

Zur Ermittlung möglicher Korrelationen wurde der p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit) berechnet. Je kleiner der p-Wert ist, umso eher kann die Annahme, dass *kein* Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen besteht (Nullhypothese), verworfen werden. In der vorliegenden Studie wurden als Signifikanzniveaus festgelegt:

$p < 0,05$: signifikant, $p < 0,01$: hoch signifikant (Bortz 2005).

Um Übersichtlichkeit und Lesbarkeit des Ergebnisteils zu verbessern, wurden die Tabellen der deskriptiven Statistiken weitgehend im Anhang zusammengefasst und nur ausgewählte Ergebnisse der statistischen Tests in den Textteil eingefügt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Alter und Knochenalter zu Beginn der Therapie

Der jüngste Patient war bei Beginn der Messungen 1 Jahr alt, der älteste 19 Jahre. Das mittlere Knochenalter der Patienten lag bei 10 Jahren für Jungen und 11 Jahren für Mädchen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Lebensalter und Knochenalter der Patienten

	N	Min [Jahre]	Max [Jahre]	M [Jahre]	SD [Jahre]
Lebensalter	47	1	19	9	5
Knochenalter nach G+P	43	1	18	10,5	4,5

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, G+P: Greulich und Pyle)

Das ermittelte Knochenalter wich unterschiedlich stark vom chronologischen Alter ab: 15 Patienten zeigten eine negative Differenz von weniger als 1 Jahr, 5 Patienten zwischen 1 und 1,5 Jahren. Bei 11 Patienten wurde eine positive Differenz von weniger als einem Jahr beobachtet, bei 4 Patienten zwischen 1 und 2 Jahren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Abweichung des Knochenalters vom Lebensalter bei Therapiebeginn

Abweichung (Jahre)	Negative Differenz	Positive Differenz
< 1	15	11
1 bis 1,5	5	2
1,5 bis 2,0	1	2
2,0 bis 2,5	2*	
2,5 bis 3,0	1*	
3,0 bis 4,0	1*	
4,0 bis 5,0	2*	
Gesamt	28	15

Da das ermittelte Knochenalter starken Streuungen unterliegt, wird nach klinisch-pädiatrischen Kriterien erst ab einer Abweichung von +/- (1)-2 Jahren von Akzeleration oder Retardierung des Knochenalters gesprochen (Schmidt 2007, Joss 1980). Somit bestand in unserem Patientenkollektiv bei 6 Patienten (*) mit chronisch-rezidivierendem Krankheitsverlauf eine klinisch relevante Retardierung und bei keinem Patienten eine klinisch relevante Akzeleration.

5.1.2 Medikation

Voraussetzung für eine allogene Transplantation (KMT oder PBSCT) ist die vorherige Ausschaltung des Empfängerimmunsystems („Immunablation“) und des Empfängerknöchelmarkes („Myoablation“). Bei malignen Erkrankungen dient die Konditionierung mit hoch dosierten Zytostatika, z. T. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, auch zur möglichst weit gehenden Eradikation residueller Tumorzellen. Bei der autologen Transplantation spielt die Immunablation keine Rolle, der Antitumoreffekt steht im Vordergrund. Tabelle 5 zeigt die Aufstellung der Therapievarianten in unserem Patientenkollektiv.

Tabelle 5: Konditionierungstherapie

Therapievarianten	N
Bestrahlung und Chemotherapie (Etopophos)	7
Bestrahlung und Chemotherapie (ATG, Cyclophosphamid)	5
Bestrahlung und Chemotherapie (ATG, Etopophos)	5
Chemotherapie (Busulfan, Cyclophosphamid, ATG, Melphalan)	4
Bestrahlung und Chemotherapie (Vepesid)	2
Chemotherapie (Busulfan, Melphalan)	2
Chemotherapie ohne nähere Angaben	2
Bestrahlung und Chemotherapie (Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid, Mesna, Actinomycin, Ifosphamid).	1
Bestrahlung und Chemotherapie (Vincristin, AMD, Mesna, Ifosphamid)	1
Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)	1
Chemotherapie (Cyclophosphamid, Melphalan)	1
Chemotherapie (Cytosinarabinosid, Etopophos, Melphalan)	1
Chemotherapie (Etoposid) und lokale Bestrahlung	1
Chemotherapie (Fludarabain, Thymoglobulin, Cyclophosphamid)	1
Chemotherapie (Fludarabin, Alemtuzumab, Cyclophosphamid)	1
Chemotherapie (Fludarabin, Alemtuzumab, Cyclophosphamid)	1
Chemotherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid, ATG)	1
Chemotherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid, ATG)	1
Chemotherapie (MTX)	1
Chemotherapie (MTX, Asparaginase)	1
Chemotherapie (Prednisolon, MTX)	1
Chemotherapie (Thiotepa, Carboplatin, Etoposid, MTX)	1
Chemotherapie (Thiotepa, Fludarabin)	1
Ganzkörperbestrahlung	1

(N: Anzahl der Patienten)

8 Patienten wurden nur mit Chemotherapie und Bestrahlung behandelt, 39 Patienten erhielten eine Chemotherapie (und Bestrahlung) als *Konditionierungstherapie* vor einer Stammzelltransplantation.

10 Patienten hatten bereits vor der Transplantation Corticoide (z. B. Prednisolon, Urbason) im Rahmen medikamentöser Therapieansätze erhalten, die Behandlungsdauer betrug im untersuchten Patientenkollektiv zwischen 2 und 85 Monaten. Die Gesamtmenge der verabreichten Corticoide war aus den Krankenunterlagen nicht vollständig zu ermitteln und wurde daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Corticoidtherapie vor der Transplantation

	N	Min [Monate]	Max [Monate]	M [Monate]	SD [Monate]
Corticoidtherapie vor Transplantation	10	2	85	21	27

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Corticoid-Vorbehandlung in Monaten und der Abweichung „Knochenalter - Lebensalter“ in Jahren ($r = -0,710$, $p < 0,01$).

17 Patienten erhielten während der Behandlung Medikamente zur Unterstützung des Knochenaufbaus bzw. zur Verminderung des Knochenabbaues („anabol“), 19mal wurden Medikamente mit Knochen abbauender Wirkung verabreicht („katabol“) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Medikation mit Wirkung auf den Knochenstoffwechsel

Wirkung auf den Knochenstoffwechsel	Medikation	N	Therapiedauer
katabol	Prednisolon/ Prednison	11	3 bis 20 Monate
	Dexamethason	4	8 bis 120 Monate
	Urbason	4	18 bis 24 Monate
anabol	Decostriol	10	1 bis 33 Monate
	Bondronat	2	18 bis 120 Monate
	Kalzium	3	1 bis 120 Monate
	Progynova	2	1 bis 120 Monate

(N: Anzahl der Patienten)

Alle Patienten mit allogener Transplantation erhielten eine medikamentöse Behandlung zur Vorbeugung einer Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD-Prophylaxe) mit Ciclosporin. Bei 6 Patienten trat eine Graft-versus-host-Erkrankung auf und wurde medikamentös mit Prednisolon und bei Therapieresistenz mit ATG behandelt. Die Behandlungsdauer betrug dabei im untersuchten Patientenkollektiv zwischen 6 und 17 Tagen.

7 der 21 Mädchen erhielten Kontrazeptiva (5mal Enantone, 1mal Menogon und 1mal Zoladex, Tabelle 8).

Tabelle 8: medikamentöse Kontrazeption

Kontrazeptivum	N	Prozent
Keines angegeben	41	85,4
Enantone	5	10,4
Menogon	1	2,1
Zoladex	1	2,1
Gesamt	48	100,0

(N: Anzahl der Patienten)

5.1.3 Nebendiagnosen

Folgende Nebendiagnosen wurden zu Beginn der Therapie und Messungen gestellt:

Je 5mal

- Cushing-Syndrom.

Je 1mal

- primäre ovarielle Insuffizienz,
- Ifosamid-induziertes Fanconi-Syndrom mit Phosphatverlust,
- Hüftkopfnekrose, Osteoporose*,
- partielle spastische Lähmung der Beine,
- ovarielle Insuffizienz,
- latente Hypothyreose,
- Untergewicht, Osteopenie*,
- Minderwuchs, Colitis ulcerosa mit Corticoidtherapie,
- Adipositas,
- 3 Patienten mit Osteoporose*.

* Die Angaben zu vorbestehender Osteoporose bzw. Osteopenie wurden den Krankenakten entnommen. Diagnoseverfahren: DXR und QUS.

Da jeweils nur Einzelfälle o. g. Nebendiagnosen im Patientenkollektiv auftraten, war eine statistische Analyse möglicher Korrelationen zwischen Knochenparametern und den genannten Nebendiagnosen nicht sinnvoll.

5.1.4 Immobilisationsdauer

Zu insgesamt 35 der 39 Patienten mit Stammzelltransplantation lagen Angaben zur Immobilisation im Rahmen der Sterilpflege vor. Das Minimum der Immobilisation lag bei 19 Tagen, die maximale Immobilisationsdauer betrug 153 Tage. Jeweils 34,3% der Patienten waren weniger als 25 Tage bzw. mehr als 32 Tage immobil; bei 31,4% lag der Zeitraum zwischen 26 und 32 Tagen. Für die statistische Auswertung erfolgte daher zusätzlich eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Immobilisationsdauer

Immobilisationsdauer	Gruppe	N	Prozent
bis 25 Tage	1	12	34,3
26 bis 32 Tage	2	11	31,4
mehr als 32 Tage	3	12	34,3
Gesamt		35	100,0

(N: Anzahl der Patienten)

5.1.5 Erkrankungsdauer

Im untersuchten Kollektiv befanden sich 7 Patienten mit rezidivierenden Erkrankungen sowie 18 Patienten, bei denen zuvor die medikamentöse Therapie nicht oder unzureichend zu einer Remission geführt hatte, so dass der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem in unserer Studie erfassten ersten Messtag zwischen 2 und 3997 Tagen variierte. Bei 34,1% der Patienten begannen aktuelle Therapie und begleitende Messungen der Knochenmineraldichte weniger als 190 Tage nach der Erstdiagnose, bei 31,8% betrug die Zeitspanne zwischen 191 und 390 Tagen, und bei 34,1% lagen der Beginn von Therapie und Messungen mehr als 390 Tage nach der Erstdiagnose. Für die statistische Auswertung erfolgte daher eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Erkrankungsdauer

Erkrankungsdauer	Gruppe	Häufigkeit	Prozent
bis 190 Tage	1	15	34,1
191 bis 390 Tage	2	14	31,8
mehr als 390 Tage	3	15	34,1
Gesamt		44	100,0

5.1.6 Laborwerte

Der Beurteilung der Laborwerte wurden jeweils die altersabhängigen geschlechtsspezifischen Referenzbereiche des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Jena zugrunde gelegt, in welchem die Laboruntersuchungen durchgeführt wurden (Tabelle 68 im Anhang).

Die Serum-Kalziumwerte lagen bei 84,8% der Malignom-Patienten im Normalbereich, zu 15,2% waren sie erniedrigt. Serum-Phosphat und Alkalische Phosphatase (AP) im Serum wurden bei 34 resp. 33 Patienten mit malignen Erkrankungen zu 73,5% bzw. 78,8% als normal ermittelt, und zu 26,5% bzw. 21,2% erhöht gefunden (Tabelle 69).

Die Patienten ohne maligne Erkrankungen zeigten überwiegend normale Werte für Serum-Phosphat. Bei 20% dieser Patienten lagen erhöhte Serum-Kalzium Konzentrationen und eine erhöhte Aktivität der Alkalischen Phosphatase vor (Tabelle 70).

Tabelle 11: Fisher's Exact Test: Laborwerte Malignom- vs. Nicht-Malignom-Patienten

	Chi ²	df	p
Kalzium	,015	1	,115
Phospat	,308	1	,572
AP	,031	1	1,000

(AP: Alkalische Phosphatase, Chi²: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Der Chi²-Test (Tabelle 11) ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Konzentrationen von Serum-Kalzium, Serum-Phosphat und Alkalischer Phosphatase zwischen Patienten mit malignen und Patienten ohne maligne Erkrankungen.

5.2 QUS-Messungen am Kalkaneus

In Tabelle 12 sind die Zeitintervalle zwischen den Messungen und dem Tag der Transplantation angegeben.

Tabelle 12: Zeitpunkte der QUS Messungen am Kalkaneus

		Min [d]	Max [d]	M [d]	SD [d]
Messung 1	n = 33-45	-378	136	-59	112
Messung 2	n =33-40	-372	1227	139	349
Messung 3	n = 24	-32	1641	246	403
Messung 4	n = 18	24	2384	447	562
Messung 5	n = 11	65	798	490	256
Messung 6	n = 6	152	891	564	316

(Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Da die Messungen bei den einzelnen Patienten nicht in gleichen Zeitintervallen erfolgten, zeigten sich z. T. erhebliche Schwankungen der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte in den Gruppen 1-6.

In den folgenden Tabellen 13 bis 22 werden die am Kalkaneus ermittelten Knochenparameter aller Patienten summarisch dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus

QUS-BUA Kalkaneus					
Messung	N	Min [db/MHz]	Max [db/MHz]	M [db/MHz]	SD [db/MHz]
1	45	20,40	102,80	51,32	16,50
2	40	20,35	80,30	50,92	15,60
3	24	19,75	84,40	52,21	17,23
4	18	21,25	82,20	54,13	15,71
5	11	29,85	89,85	60,14	17,30
6	6	27,40	70,15	52,66	16,53

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 14: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Body-Mass-Index Z-Score

QUS-BUA Kalkaneus body-mass-Index Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	33	-2,88	1,38	-0,84	1,19
2	37	-3,02	1,60	-0,87	1,28
3	24	-3,32	1,12	-0,88	1,16
4	18	-3,18	1,56	-0,66	1,20
5	11	-2,39	2,24	-0,22	1,29
6	6	-2,62	0,28	-0,88	1,10

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 15: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z-Score

QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-3,13	2,42	-0,53	1,32
2	39	-2,99	2,05	-0,56	1,33
3	24	-2,91	1,07	-0,87	1,20
4	18	-2,90	1,66	-0,74	1,17
5	11	-1,66	1,79	-0,27	1,01
6	6	-2,44	0,68	-0,92	1,15

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 16: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhen Z-Score

QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhen Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-3,52	3,24	-0,60	1,43
2	39	-3,25	2,16	-0,69	1,36
3	24	-4,34	1,37	-0,88	1,40
4	18	-3,94	1,28	-0,82	1,32
5	11	-2,18	1,75	-0,34	1,11
6	6	-2,34	1,17	-0,80	1,33

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 17: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z-Score

QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-3,18	1,94	-0,74	1,18
2	39	-3,69	2,07	-0,80	1,22
3	24	-3,34	0,93	-0,85	1,19
4	18	-3,33	1,65	-0,86	1,27
5	11	-2,36	0,21	-0,66	0,98
6	6	-2,51	0,80	-0,92	1,32

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 18: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus

QUS-SOS Kalkaneus					
Messung	N	Min [m/s]	Max [m/s]	M [m/s]	SD [m/s]
1	45	1476,50	1629,50	1542,80	37,60
2	36	1482,05	1608,40	1527,16	32,42
3	24	1480,25	1577,15	1527,21	28,04
4	18	1472,55	1586,45	1529,18	30,43
5	11	1498,95	1578,80	1537,41	28,30
6	6	1495,25	1581,70	1522,72	31,75

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 19: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Body-Mass-Index Z-Score

QUS-SOS Kalkaneus body-mass-Index Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	33	-4,06	2,70	-0,97	1,62
2	33	-4,31	1,43	-1,64	1,37
3	24	-3,44	0,56	-1,57	1,27
4	18	-3,66	0,99	-1,48	1,34
5	11	-3,02	0,49	-1,12	1,27
6	6	-3,24	1,22	-1,73	1,55

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 20: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z-Score

QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-4,53	2,76	-1,13	1,66
2	34	-5,64	1,51	-1,82	1,49
3	24	-4,87	0,77	-1,71	1,43
4	18	-4,50	1,12	-1,67	1,44
5	11	-4,17	0,65	-1,28	1,58
6	6	-3,43	0,94	-1,74	1,50

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 21: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhen Z-Score

QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhen Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-4,15	2,84	-1,02	1,56
2	34	-4,22	1,42	-1,69	1,28
3	24	-3,78	,60	-1,61	1,18
4	18	-3,59	1,22	-1,48	1,28
5	11	-2,99	,55	-1,01	1,13
6	6	-4,05	,25	-1,95	1,51

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 22: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z-Score

QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	39	-4,06	2,57	-0,99	1,47
2	34	-3,98	0,87	-1,67	1,26
3	24	-3,60	0,23	-1,49	1,23
4	18	-3,88	0,81	-1,43	1,34
5	11	-2,83	0,00	-1,04	1,07
6	6	-3,27	0,11	-1,50	1,45

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

5.2.1 Korrelation zu patientenspezifischen Parametern

5.2.1.1 Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Wie in Tabelle 23 dargestellt, fanden sich 2-seitig signifikante Korrelationen zwischen den QUS-BUA-Kalkaneus-Werten und den Daten von Lebensalter ($r=0,334$), Knochenalter ($r = 0,394$), Körpergröße ($r = 0,489$), Körpergewicht ($r = 0,578$) und BMI ($r = 0,546$). Die QUS-BUA Kalkaneus BMI-Z-Scores korrelierten erwartungsgemäß zweiseitig mit dem Körpergewicht der Patienten ($r = 0,453$) sowie mit Körpergröße ($r = 0,404$) und BMI ($r = 0,385$).

Tabelle 23: Korrelation der QUS-Kalkaneus-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

		Lebens- alter	Knochen- alter	Körper- größe	Körper- gewicht	BMI
QUS-BUA Kalkaneus	r	,334*	,394**	,489**	,578**	,546**
	N	46	42	45	45	45
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	r	-,210	-,111	-,047	,043	,122
	N	39	37	39	39	39
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	r	,324	,296	,404*	,453**	,385*
	N	33	32	33	33	33
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	r	-,199	-,120	-,133	-,048	,002
	N	39	37	39	39	39
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	r	-,141	-,112	-,072	,026	,113
	N	39	37	39	39	39
QUS-SOS Kalkaneus	r	-,184	-,008	-,014	-,029	-,004
	N	46	42	45	45	45
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	r	-,169	-,023	-,035	-,039	-,022
	N	39	37	39	39	39
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	r	-,019	,100	,109	,135	,206
	N	33	32	33	33	33
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	r	-,026	,090	,139	,154	,176
	N	38	36	38	38	38
QUS-SOS Körperhöhen Z	r	-,241	-,149	-,089	-,059	,007
	N	37	35	37	37	37

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

5.2.1.2 Korrelation zum Geschlecht

Der Mittelwertvergleich der Z-Scores bezogen auf das Geschlecht zeigte durchgehend höhere Mittelwerte bei den Mädchen (durchschnittlich -0,71 SD) als bei den Jungen (durchschnittlich -0,90 SD) (Tabelle 71), ergab aber keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 24).

Tabelle 24: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Geschlecht

	T	df	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	-1,340	37	,188
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	-,511	31	,613
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	-1,422	37	,163
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	-,021	37	,983
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	-,658	37	,514
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	-,275	31	,785
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	-,196	36	,846
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	,590	35	,559

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.2.2 Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern

5.2.2.1 Korrelation zur Erkrankungsart

Für 5 Patienten ohne maligne Vorerkrankungen wurden die QUS-Kalkaneus-Parameter den Werten von Patienten mit malignen Grunderkrankungen gegenübergestellt (Tabelle 72).

Die Streuung der Werte war insbesondere bei den Messungen der nicht-Malignom Patienten hoch (QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z-Score von -4,22 bis 1,06 SD), so dass der T-Test keine signifikanten Unterschiede ergab (Tabelle 25).

Tabelle 25: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Erkrankungsart

	T	df	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	-,793	37	,433
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	-1,169	31	,251
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	-,188	37	,852
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	-1,232	37	,226
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	-,992	37	,370
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	-,719	37	,477
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	-,873	36	,388
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	-,913	35	,367

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.2.2.2 Korrelation zur Erkrankungsdauer

Tendenziell waren die Werte der QUS-Kalkaneus Z-Scores in der 2. Gruppe (Erkrankungsdauer 191 – 390 Tage) am niedrigsten (Tabelle 73). Der ANOVA-Test zum Vergleich der Gruppen (Gruppe 1 = bis 190 Tage, Gruppe 2 = 191 – 390 Tage, Gruppe > 390 Tage Erkrankungsdauer) ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 26).

Tabelle 26: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Erkrankungsdauer

	df	F	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	2	3,038	,061
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	2	1,379	,268
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	2	2,487	,098
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	2	1,711	,196
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	2	2,428	,103
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	2	2,387	,110
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	2	2,131	,135
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	2	,661	,523

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.2.3 Korrelation zu therapiespezifischen Parametern

5.2.3.1 Immobilisationsdauer

Es zeigte sich negative, jedoch nicht signifikante Korrelationen zwischen der Immobilisationsdauer und den Veränderungen der Knochenparameter zwischen den Zeitpunkten t1 (vor Therapiebeginn) und t2 (nach Ende der Immobilisation) (Tabelle 97). Auch der Vergleich der Gruppen (< 25 Tage, 26-32 Tage, > 32 Tage Immobilisationsdauer) ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 27, 74).

Tabelle 27: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Immobilisationsdauer

	df	F	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	2	,039	,962
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	2	,111	,896
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	2	,244	,785
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	2	,284	,755
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	2	,119	,889
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	2	1,551	,235
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	2	,564	,576
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	2	,149	,870

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.2.3.2 Korrelation zur Medikation

Es zeigte sich eine deutliche negative Korrelation zwischen der Dauer der Corticoid-Vorbehandlung und allen QUS-Kalkaneus Parametern. Signifikante Korrelationen bestanden zu den QUS-BUA Kalkaneus BMI Z-Scores ($r = -0,857$), den QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhen Z-Scores ($r = -0,778$), den QUS-SOS Kalkaneus Werten ($r = 0,786$) sowie den Z-Scores bezüglich Körpergewicht ($r = -0,810$) und Körperhöhe ($r = -0,810$) der QUS-SOS Kalkaneus Werte (Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelation der QUS-Kalkaneus-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation

		Dauer der Corticoidtherapie vor Transplantation [Monate]
QUS-BUA Kalkaneus	r	-0,547
	N	10
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	r	-0,565
	N	10
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	r	-,857**
	N	8
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	r	-0,529
	N	10
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	r	-,778**
	N	10
QUS-SOS Kalkaneus	r	-,786*
	N	8
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	r	-0,667
	N	8
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	r	-0,714
	N	7
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	r	-,810*
	N	8
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	r	-,810*
	N	8

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Die T-Tests zum Vergleich bezüglich Medikamentengabe mit anaboler vs. kataboler Wirkung auf den Knochenstoffwechsel *nach* der Transplantation (Tabelle 29), Gabe von Kontrazeptiva und GvHD-Therapie (Tabelle 106) ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der QUS Z-Scores der Kalkaneus-Messungen. Die Streuung der Werte war insbesondere bei den Patienten mit Knochen-kataboler Behandlung sehr hoch: -4,22 bis 2,84 SD (Tabelle 75).

Tabelle 29: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Medikation

	T	df	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	-,550	10	,595
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	-,903	8	,393
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	-,151	10	,883
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	-,711	10	,493
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	,515	10	,618
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	,686	8	,512
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	,717	9	,492
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	,777	9	,457
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	,349	10	,734
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	-,310	10	,763

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.2.4 Korrelation zu Laborparametern

Es bestanden keine Korrelationen zwischen den QUS Kalkaneus Werten und den gruppierten Serumkonzentrationen der Laborparameter (Tabellen 30, 31, 32 sowie 76, 77, 78).

Signifikante Korrelationen wurden nachgewiesen zwischen den Serumkonzentrationen der *Alkalischen Phosphatase* und den Veränderungen der Knochenparameter im Zeitraum zwischen Therapiebeginn und nach Ende der Immobilisation: Δ QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z ($r = 0,566$), Δ QUS-BUA Kalkaneus BMI Z ($r = 0,509$), Δ QUS-SOS Kalkaneus ($r = 0,427$), Δ QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z ($r = 0,470$) und Δ QUS-SOS Kalkaneus BMI Z ($r = 0,500$). Eine signifikante Korrelation bestand außerdem zwischen Δ QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z und der Serumkalzium-Konzentration ($r = 0,451$). Weiterhin lagen negative nicht signifikante Korrelation aller Δ QUS-Kalkaneus Parameter zur Phosphatkonzentration im Blutserum vor (Tabelle 97).

Tabelle 30: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z-Scores - Kalzium

	df	F	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	1	1,815	,208
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	1	3,070	,130
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1	7,189	,023
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1	10,322	,009
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	1	2,046	,183
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	1	,060	,815
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	1	,122	,734
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	1	,025	,878

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 31: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z Scores - Phosphat

	df	F	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	1	,370	,548
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	1	1,985	,173
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1	,238	,630
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1	,226	,638
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	1	,280	,601
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	1	,792	,384
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	1	,906	,350
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	1	1,478	,235

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 32: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z-Scores - Alkalische Phosphatase

	df	F	p
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	1	,047	,829
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	1	,003	,955
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1	,326	,573
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1	,238	,630
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	1	,829	,371
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	1	,280	,602
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	1	,674	,420
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	1	,120	,732

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3 QUS-Messungen an Radius und Tibia

In Tabelle 33 sind die Zeitintervalle zwischen den Messungen und dem Tag der Transplantation angegeben.

Tabelle 33: Zeitpunkte der QUS Messungen an Radius/Tibia

		Min [d]	Max [d]	M [d]	SD [d]
Messung 1	n = 34-35	-348	295	-22	120
Messung 2	n = 17-22	91	1177	364	354
Messung 3	n = 9-13	62	829	261	253
Messung 4	n = 6-8	187	709	352	193
Messung 5	n = 2-4	368	575	441	116
Messung 6	n = 1	610	610	610	.

(Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Da die Messungen bei den einzelnen Patienten nicht in gleichen Zeitintervallen erfolgten, zeigten sich z. T. erhebliche Schwankungen der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte in den Gruppen 1-6. In den folgenden Tabellen 34 bis 37 sind die an Radius und Tibia ermittelten Knochenparameter aller Patienten summarisch dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse QUS-SOS Radius

QUS-SOS Radius					
Messung	N	Min [m/s]	Max [m/s]	M [m/s]	SD [m/s]
1	35	3542,00	4134,00	3787,20	137,99
2	17	3669,00	4590,00	3864,37	222,45
3	9	3606,00	3990,00	3823,56	146,66
4	6	3494,00	3884,00	3715,83	132,31
5	3	3679,00	4009,00	3831,00	166,53
6	1	3856,00	3856,00	3856,00	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 35: Ergebnisse QUS-SOS Radius Lebensalter Z-Score

QUS-SOS Radius Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	35	-3,60	1,80	-0,69	1,22
2	17	-2,00	5,50	-0,02	1,70
3	9	-2,80	2,00	-0,19	1,39
4	6	-3,00	-0,90	-1,55	0,76
5	2	-1,20	-1,20	-1,20	0,00
6	1	-0,90	-0,90	-0,90	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 36: Ergebnisse QUS-SOS Tibia

QUS-SOS Tibia					
Messung	N	Min [m/s]	Max [m/s]	M [m/s]	SD [m/s]
1	34	3248,00	4043,00	3684,09	179,38
2	22	3418,00	3977,00	3712,18	167,10
3	13	3279,00	3965,00	3667,92	258,03
4	8	3304,00	3815,00	3553,88	216,66
5	4	3299,00	3996,00	3740,00	306,40
6	1	3767,00	3767,00	3767,00	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 37: Ergebnisse QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Score

QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	34	-4,00	2,70	-0,54	1,67
2	22	-2,50	2,10	-0,28	1,34
3	13	-4,50	2,10	-0,73	2,35
4	8	-4,70	-0,10	-2,28	1,87
5	3	-4,40	1,00	-0,93	3,01
6	1	-0,70	-0,70	-0,70	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

5.3.1 Korrelation mit patientenspezifischen Parametern

5.3.1.1 Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Die QUS-SOS-Werte von Radius und Tibia korrelierten eng mit dem Lebensalter ($r = 0,354$ bzw. $r = 0,530$), dem Knochenalter ($r = 0,407$ bzw. $r = 0,619$) und dem BMI ($r = 0,421$ bzw. $r = 0,489$). Außerdem bestand eine signifikante Korrelation zwischen den QUS-SOS-Tibia-Werten und der Körpergröße ($r = 0,607$) sowie dem Körpergewicht ($r = 0,629$) (Tabelle 38).

Tabelle 38: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

		Lebens- alter	Knochen- alter	Körper- größe	Körper- gewicht	BMI
QUS-SOS Radius	r	,354*	,407*	,209	,342	,421*
	N	35	33	33	33	33
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	r	-,167	-,007	-,223	-,097	,132
	N	35	33	33	33	33
QUS-SOS Tibia	r	,530**	,619**	,607**	,629**	,489**
	N	34	32	34	34	34
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	r	,037	,168	,173	,221	,222
	N	34	32	34	34	34

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

5.3.1.2 Korrelation zum Geschlecht

Die QUS-SOS-Z-Scores an Tibia und Radius ergaben keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Tabelle 39). Die Mittelwerte der Tibia-Z-Scores lagen für männliche (M: -0,55 SD) und weibliche Patienten (M: -0,54 SD) im vergleichbaren Bereich (Tabelle 79).

Tabelle 39: T-Test QUS-Radius/Tibia-Parameter - Geschlecht

	T	df	p
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	-1,821	33	,078
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	-,017	32	,987

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3.2 Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern

5.3.2.1 Korrelation zur Erkrankungsart

Insbesondere bei den Messungen an der Tibia war die Streuung der Z-Scores hoch (-4,00 bis 2,70 SD) (Tabelle 80). Die Z-Scores der QUS-Messungen an Tibia und Radius korrelierten nicht signifikant mit der Art der Erkrankung (Tabelle 40).

Tabelle 40: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Erkrankungsart

	T	df	p
SOS Radius Lebensalter Z	-1,846	37	,073
SOS Tibia Lebensalter Z	2,231	33	,053

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3.2.2 Korrelation zur Erkrankungsdauer

Im ANOVA-Test zur Erkrankungsdauer (Gruppe 1 = bis 190 Tage, Gruppe 2 = 191 – 390 Tage, Gruppe > 390 Tage) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der QUS-SOS Z-Scores von Tibia und Radius (Tabellen 41, 81).

Tabelle 41: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Erkrankungsdauer

	df	F	p
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	2	,748	,483
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	2	,356	,703

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3.3 Korrelation zu therapiespezifischen Parametern

5.3.3.1 Korrelation zur Immobilisationsdauer

Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen der Immobilisationsdauer und den Veränderungen der Knochenparameter zwischen den Zeitpunkten t1 (vor Therapiebeginn) und t2 (nach Ende der Immobilisation) (Tabelle 98). Auch der ANOVA-Test zum Vergleich der 3 Gruppen der Immobilisationsdauer (< 25 Tage, 26-32 Tage, > 32 Tage) ergab bezüglich der Tibia- und Radius-QUS-Werte keine signifikante Korrelation (Tabellen 42, 82).

Tabelle 42: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Immobilisationsdauer

	df	F	p
SOS Radius Lebensalter Z	2	,479	,626
SOS Tibia Lebensalter Z	2	,240	,789

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3.3.2 Korrelation zur Medikation

Es zeigte sich eine deutliche negative Korrelation zwischen der Dauer der Corticoid-Vorbehandlung und den QUS Parametern von Radius und Tibia. Signifikante Korrelationen bestanden zu den QUS-SOS Tibia Werten ($r = -0,783$) und den QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Scores ($r = -0,810$) (Tabelle 43).

Tabelle 43: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation

		Dauer der Corticoidtherapie vor Transplantation [Monate]
QUS-SOS Radius	r	-0,800
	N	5
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	r	-0,100
	N	5
QUS-SOS Tibia	r	-,738*
	N	8
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	r	-,810*
	N	8

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Die T-Tests zum Vergleich bezüglich Medikamentengabe mit anaboler vs. kataboler Wirkung auf den Knochenstoffwechsel *nach* der Transplantation (Tabelle 44), Gabe von Kontrazeptiva und GvHD-Therapie (Tabelle 106) ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der QUS-SOS Z-Scores an Tibia und Radius. Auch hier lag die Streuung der QUS-SOS Tibia Z-Scores sehr hoch (M: -4,00 bis 2,70 SD) (Tabelle 83).

Tabelle 44: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Medikation

	T	df	p
SOS Radius Lebensalter Z	,875	11	,400
SOS Tibia Lebensalter Z	1,310	7	,231

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.3.4 Korrelation zu Laborwerten

Es wurden negative nicht signifikante Korrelationen der Δ QUS-Radius/Tibia Parameter zur Phosphatkonzentration im Blutserum festgestellt (außer zu Δ QUS-SOS Radius Lebensalter Z) (Tabelle 98). Die Gegenüberstellung der Z-Scores der QUS-Werte von Tibia und Radius mit den gruppierten Laborwerten (Serum-Phosphat, Serum-Kalzium, Alkalische Phosphatase) der Malignom-Patienten ergab Hinweise auf statistische Korrelationen zwischen QUS-SOS Radius Z-Werten und den erniedrigten Kalzium-Werten ($p = 0,003$) sowie den QUS-SOS Tibia Z-Werten und den erhöhten Alkalische-Phosphatase-Werten ($p = 0,009$). Die übrigen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Gruppen (Tabellen 45, 46, 47 sowie 84, 85, 86 im Anhang).

Tabelle 45: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Kalzium

	df	F	p
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	1	17,444	,003
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	1	,432	,528

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 46: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Phosphat

	df	F	p
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	1	,912	,351
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	1	,661	,425

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 47: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Alkalische Phosphatase

	df	F	p
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	1	,506	,485
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	1	8,110	,009

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4 DXR-Befunde

In Tabelle 48 sind die Zeitintervalle zwischen den Messungen und der Transplantation angegeben.

Tabelle 48: Zeitpunkte der DXR-Messungen

		Min [d]	Max [d]	M [d]	SD [d]
Messung 1	n = 35	-395	136	-86	120
Messung 2	n = 13	-32	793	235	342
Messung 3	n = 4	372	764	568	277
Messung 4	n = 1	729	729	729	.
Messung 5	n = 1	3076	3076	3076	

(Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Da die Messungen bei den einzelnen Patienten nicht in gleichen Zeitintervallen erfolgten, zeigten sich z. T. erhebliche Schwankungen der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte in den Gruppen 1-5.

In den folgenden Tabellen 49 bis 56 sind die an den Röntgenaufnahmen der linken Hand ermittelten Knochenparameter aller Patienten summarisch dargestellt.

Tabelle 49: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density

DXR-Bone-Mineral-Density					
Messung	N	Min [g/cm²]	Max [g/cm²]	M [g/cm²]	SD [g/cm²]
1	35	0,32	0,64	0,45	0,08
2	13	0,37	0,60	0,45	0,07
3	4	0,37	0,49	0,41	0,06
4	1	0,35	0,35	0,35	
5	1	0,38	0,38	0,38	

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 50: Ergebnisse DXR Kortikale Dicke

DXR-Kortikale Dicke					
Messung	N	Min [cm]	Max [cm]	M [cm]	SD [cm]
1	35	0,09	0,22	0,14	0,03
2	13	0,11	0,20	0,14	0,03
3	4	0,11	0,16	0,13	0,02
4	1	0,10	0,10	0,10	
5	1	0,11	0,11	0,11	

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 51: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index

DXR-Metakarpal-Index					
Messung	N	Min	Max	M	SD
1	35	0,26	0,58	0,38	0,08
2	13	0,30	0,55	0,37	0,07
3	4	0,29	0,43	0,36	0,06
4	1	0,28	0,28	0,28	
5	1	0,31	0,31	0,31	

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 52: Ergebnisse DXR Porositäts-Index

DXR-Porositäts-Index					
Messung	N	Min	Max	M	SD
1	35	0,40	5,40	2,73	1,15
2	13	1,20	5,60	3,11	1,49
3	4	2,00	4,80	3,23	1,43
4	1	3,40	3,40	3,40	
5	1	3,85	3,85	3,85	

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 53: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density Lebensalter Z-Score

DXR-Bone-Mineral-Density Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	35	-3,90	1,50	-0,51	1,34
2	13	-3,93	1,70	-0,81	1,68
3	4	-2,70	2,05	-1,00	2,22
4	1	-1,20	-1,20	-1,20	.
5	1	-2,90	-2,90	-2,90	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 54: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density Knochenalter Z-Score

DXR-Bone-Mineral-Density Knochenalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	35	-2,83	2,00	-0,52	1,03
2	13	-1,95	1,70	-0,62	1,17
3	4	-2,70	-0,20	-1,32	1,09
4	1	-1,20	-1,20	-1,20	.
5	1	-1,90	-1,90	-1,90	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 55: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index Lebensalter Z-Score

DXR-Metakarpal-Index Lebensalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	35	-9,20	2,48	-0,60	1,99
2	13	-2,72	1,74	-0,57	1,29
3	4	-1,67	1,58	-0,70	1,54
4	1	-2,13	-2,13	-2,13	.
5	1	-2,14	-2,14	-2,14	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 56: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index Knochenalter Z-Score

DXR-Metakarpal-Index Knochenalter Z-Score					
Messung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
1	35	-2,67	2,48	-0,33	1,15
2	13	-1,74	1,74	-0,46	1,13
3	4	-1,67	0,26	-0,93	0,92
4	1	-2,13	-2,13	-2,13	.
5	1	-1,74	-1,74	-1,74	.

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

5.4.1 Korrelation zu patientenspezifischen Parametern

5.4.1.1 Korrelationen zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Tabelle 57: Korrelation der DXR-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI

		Lebens- alter	Knochen- alter	Körper- größe	Körper- gewicht	BMI
DXR-BMD	r	,714**	,823**	,783**	,759**	,645**
	N	36	32	34	34	34
DXR-MCI	r	,611**	,686**	,553**	,544**	,461**
	N	36	32	34	34	34
DXR-Cortikale Dicke	r	,717**	,808**	,737**	,713**	,602**
	N	36	32	34	34	34
DXR-PI	r	-,657**	-,584**	-,529**	-,533**	-,467*
	N	27	24	26	26	26
DXR-BMD Lebensalter Z	r	-,113	,262	,116	,098	,160
	N	34	32	32	32	32
DXR-BMD Knochenalter Z	r	,145	,106	,296	,339	,330
	N	32	32	31	31	31
DXR-MCI Lebensalter Z	r	-,117	,048	-,024	-,005	,028
	N	35	33	33	33	33
DXR-MCI Knochenalter Z	r	,236	,335	,248	,288	,272
	N	32	32	31	31	31

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Es bestanden signifikante positive Korrelationen zwischen den Werten von DXR-BMD, DXR-MCI, DXR-CD und Lebensalter, Knochenalter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI. Außerdem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den DXR-PI-Werten und den o. g. patientenspezifischen Parametern (Tabelle 57).

5.4.1.2 Korrelation zum Geschlecht

Die DXR Z-Scores lagen sowohl für die Mädchen als auch für die Jungen in einem vergleichbaren Bereich und zeigten keine Geschlechtsspezifität (Tabellen 58, 87).

Tabelle 58: T-Test DXR Z-Scores - Geschlecht

	T	df	p
DXR-BMD Lebensalter Z	-,006	32	,995
DXR-BMD Knochenalter Z	,677	30	,504
DXR-MCI Lebensalter Z	,003	33	,998
DXR-MCI Knochenalter Z	-,791	30	,435

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4.2 Korrelation zu erkrankungsspezifischen Parametern

5.4.2.1 Korrelation zur Erkrankungsart

Die DXR-Z-Scores der Patienten mit und ohne maligne Erkrankung ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Aussagekraft der Analyse war jedoch durch die geringe Fallzahl (n = 4) der nicht-Malignom Patienten eingeschränkt (Tabellen 59, 88).

Tabelle 59: T-Test DXR Z-Scores - Erkrankungsart

	T	df	p
DXR-BMD Lebensalter Z	-,646	32	,523
DXR-BMD Knochenalter Z	-,835	30	,410
DXR-MCI Lebensalter Z	,525	33	,603
DXR-MCI Knochenalter Z	,410	30	,684

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4.2.2 Korrelation zur Erkrankungsdauer

Im ANOVA-Test zur Erkrankungsdauer (Gruppe 1 = bis 190 Tage, Gruppe 2 = 191 – 390 Tage, Gruppe > 390 Tage) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der DXR-Z-Scores (Tabellen 60, 89).

Tabelle 60: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Erkrankungsdauer

	df	F	p
DXR-BMD Lebensalter Z	2	1,242	,303
DXR-BMD Knochenalter Z	2	,139	,870
DXR-MCI Lebensalter Z	2	,064	,938
DXR-MCI Knochenalter Z	2	2,052	,147

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4.3 Korrelation zu therapiespezifischen Parametern

5.4.3.1 Korrelation zur Immobilisationsdauer

Es zeigten sich negative, jedoch nicht signifikante Korrelationen zwischen der Immobilisationsdauer und den Veränderungen der Knochenparameter zwischen den Zeitpunkten t1 (vor Therapiebeginn) und t2 (nach Ende der Immobilisation) (Tabelle 98). Auch der Vergleich der drei Gruppen (< 25 Tage, 26-32 Tage, > 32 Tage Immobilisationsdauer) ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 61, 90).

Tabelle 61: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Immobilisationsdauer

	df	F	p
DXR-BMD Lebensalter Z	2	1,611	,221
DXR-BMD Knochenalter Z	2	,597	,559
DXR-MCI Lebensalter Z	2	,316	,732
DXR-MCI Knochenalter Z	2	,134	,876

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4.3.2 Korrelation zur Medikation

Es zeigten sich deutliche, jedoch nicht signifikante negative Korrelationen zwischen der Dauer der Corticoid-Vorbehandlung und den DXR-Parametern, außer zu den DXR-PI Werten. Hier bestand eine positive Korrelation, die jedoch auf Grund der geringen Fallzahl nicht als signifikant zu bewerten war (Tabelle 62).

Tabelle 62: Korrelation der DXR-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation

		Dauer der Corticoidtherapie vor Transplantation [Monate]
DXR-BMD	r	-0,928
	N	3
DXR-MCI	r	-0,890
	N	3
DXR-CD	r	-0,916
	N	3
DXR-PI	r	(1,000)
	N	2
DXR-BMD Lebensalter Z	r	-0,996
	N	3
DXR-BMD Knochenalter Z	r	-0,906
	N	3
DXR-MCI Lebensalter Z	r	-0,947
	N	3
DXR-MCI Knochenalter Z	r	-0,415
	N	3

(r: Korrelationskoeffizient, N: Anzahl der Messwerte)

Die T-Tests zum Vergleich bezüglich der Gabe von Kontrazeptiva und einer GvHD-Therapie (Tabelle 106) ergaben keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich der DXR-Z-Scores in den Gruppen mit überwiegend Knochen-kataboler und –anaboler Medikation wies auf mögliche Zusammenhänge zwischen DXR-BMD Lebensalter Z sowie DXR-MCI Lebensalter Z und der Medikation hin. Auf Grund der geringen Fallzahlen in den Untergruppen (2, 3 bzw. 8 Patienten) konnte jedoch auch hier keine Signifikanz angegeben werden (Tabellen 63, 91).

Tabelle 63: T-Test DXR Z-Scores - Medikation

	T	df	p
DXR-BMD Lebensalter Z	2,991	9	,015
DXR-BMD Knochenalter Z	-,852	8	,419
DXR-MCI Lebensalter Z	3,016	8,278	,016
DXR-MCI Knochenalter Z	,546	8	,600

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.4.4 Korrelation zu Laborwerten

Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den Serumkonzentrationen von Phosphat und Δ DXR-BMD Lebensalter Z-Scores sowie der Aktivität der Alkalischen Phosphatase und den Δ DXR-BMD Knochenalter Z-Scores zwischen den Zeitpunkten t1 (vor Therapiebeginn) und t2 (nach Ende der Immobilisation) (Tabelle 98).

Die Gegenüberstellung der DXR-Z-Scores mit den gruppierten Laborwerten (Serum-Phosphat, Serum-Kalzium, Alkalische Phosphatase) der Malignom-Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Gruppen. (Tabellen 64-66, 92-94).

Tabelle 64: ANOVA-Test DXR Z-Scores -Kalzium

	df	F	p
DXR-BMD Lebensalter Z	1	,032	,861
DXR-BMD Knochenalter Z	1	1,143	,313
DXR-MCI Lebensalter Z	1	,028	,872
DXR-MCI Knochenalter Z	1	,086	,776

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 65: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Phosphat

	df	F	p
DXR-BMD Lebensalter Z	1	,175	,680
DXR-BMD Knochenalter Z	1	,260	,615
DXR-MCI Lebensalter Z	1	1,008	,325
DXR-MCI Knochenalter Z	1	1,420	,246

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

Tabelle 66: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Alkalische Phosphatase

	df	F	p
DXR-BMD Lebensalter Z	1	,054	,818
DXR-BMD Knochenalter Z	1	,009	,927
DXR-MCI Lebensalter Z	1	1,321	,262
DXR-MCI Knochenalter Z	1	2,189	,153

(F: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

5.5 Korrelation der Knochenparameter-Messungen untereinander

5.5.1 Korrelation der QUS-Parameter am Kalkaneus

Die statistischen Zusammenhänge der QUS-Messungen am Kalkaneus stellen die Tabellen 99 und 100 dar. Es zeigte sich, dass *alle* QUS-Parameter am Kalkaneus signifikant miteinander korrelieren (r zwischen 0,525 und 0,986).

5.5.2 Korrelation der QUS-Parameter an Radius/Tibia

Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den QUS-SOS Radius Werten und den QUS-SOS Radius Lebensalter Z-Scores ($r = 0,905$) bzw. den QUS-SOS Tibia Werten ($r = 0,786$). Die QUS-SOS Radius Lebensalter Z-Scores korrelierten signifikant mit den QUS-SOS Tibia Werten ($r = 0,893$) und den QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Scores ($r = 0,786$). Außerdem korrelierten die QUS-SOS Werte der Tibia signifikant mit den entsprechenden Lebensalter Z-Scores ($r = 0,833$) (Tabelle 102).

5.5.3 Korrelation der DXR-Parameter

Wie in Tabelle 101 dargestellt, bestanden signifikante positive Korrelationen zwischen fast allen DXR-Parametern untereinander ($r = 0,414$ bis $0,987$). Negative und teils nicht signifikante Korrelationen zeigten die DXR-PI Werte zu den übrigen DXR-Parametern.

5.5.4 Korrelation der QUS- und DXR-Parameter untereinander

In den Tabellen 103-105 sind die Korrelationen der QUS- und DXR-Parameter zusammengestellt.

QUS-Kalkaneus vs. QUS Radius/Tibia: Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den QUS-BUA Kalkaneus Werten und den QUS-SOS Tibia Werten ($r = 0,762$), zwischen den QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z-Scores und den QUS-SOS Tibia Werten ($r = 0,714$) bzw. den QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Scores ($r = 0,857$). Die QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Scores zeigen außerdem signifikante Korrelationen zu den Kalkaneus-Werten von QUS-SOS ($r = 0,786$), QUS-BUA Körpergewicht Z ($r = 0,714$), QUS-BUA Körperhöhe Z ($r = 0,881$) und QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z ($r = 0,786$). Außerdem korrelierten QUS-SOS Tibia und QUS-BUA Körperhöhe Z des Kalkaneus ($r = 0,786$).

QUS-Kalkaneus vs. DXR: Signifikante positive Korrelationen bestanden zwischen den Werten DXR-BMD, DXR-MCI, DXR-CD, DXR-BMD Knochenalter Z sowie DXR-MCI Kno-

chenalter Z und den Kalkaneus-Parametern QUS-BUA (r zwischen 0,444 und 0,553) , QUS-BUA BMI Z (r zwischen 0,404 und 0,541), QUS-SOS BMI Z (r zwischen 0,440 und 0,594), QUS-SOS Körpergewicht Z (r zwischen 0,415 und 0,577) sowie QUS-SOS Körperhöhe Z (r zwischen 0,404 und 0,542). Weiterhin fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den QUS-SOS Werten des Kalkaneus und DXR-BMD Lebensalter Z ($r = 0,602$), DXR-BMD Knochenalter Z ($r = 0,490$), DXR-MCI Lebensalter Z ($r = 0,397$) und DXR-MCI Knochenalter Z ($r = 0,510$).

DXR vs. QUS Radius/Tibia: Hier bestanden nur wenige signifikante Korrelationen: die QUS-SOS Radius Werte korrelierten mit DXR-BMD ($r = 0,510$), DXR-MCI ($r = 0,565$), DXR-CD ($r = 0,540$), DXR-PI ($-0,690$) und DXR-MCI Lebensalter Z ($r = 0,408$). Signifikante Korrelationen bestanden auch zwischen den QUS-SOS Tibia Werten und DXR-BMD ($r = 0,492$) sowie DXR-CD ($r = 0,453$) und zwischen QUS-SOS Radius Z und DXR-MCI Lebensalter Z ($r = 0,399$).

5.6 Zeitverlauf der QUS- und DXR-Parameter

In den Abbildungen 11 bis 19 sind die Knochenparameter im Verlauf der Messungen 1 bis 5 dargestellt (siehe auch Tabellen 12-22, 33-37, 48-56). Die 6. Messung der QUS-Parameter wurde wegen der geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt (QUS Kalkaneus N = 6, QUS Radius/Tibia N = 1).

Die Darstellung erfolgt jeweils als Box-and-Whiskers-Diagramm: Whiskers umfassen Minimal- und Maximalwert, die Box umfasst den Mittelwert (Querstrich) +/- einfache Standardabweichung.

Die QUS-BUA Mittelwerte am Kalkaneus zeigten eine kontinuierliche Zunahme der Dämpfung der Ultraschallwellen von 51,32 dB/MHz (1. Messung, im Mittel 59 Tage = ca. 2 Monate vor der Transplantation) auf 60,14 dB/MHz (5. Messung, im Mittel 490 Tage = ca. 16 Monate nach Transplantation) (Abbildung 12).

Die QUS-SOS Mittelwerte des Kalkaneus nahmen zunächst ab (SOS = 1542,80 m/s bei der 1. Messung, im Mittel 59 = ca. 2 Monate Tage vor der Transplantation – SOS = 1527,21 m/s bei der 3. Messung, im Mittel 246 Tage = ca. 8 Monate nach der Transplantation), stiegen ab der 3. Messung aber wieder an (SOS = 1537,41 m/s bei der 5. Messung, im Mittel 490 Tage = ca. 16 Monate nach der Transplantation) (Abbildung 13).

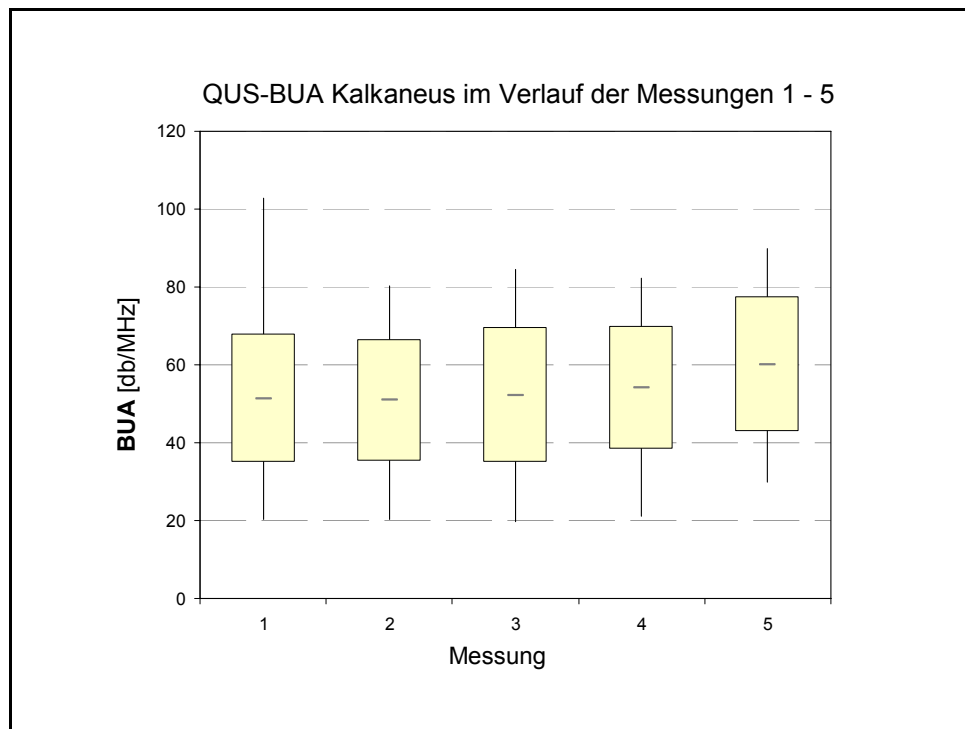


Abbildung 12: QUS-BUA Kalkaneus im Zeitverlauf

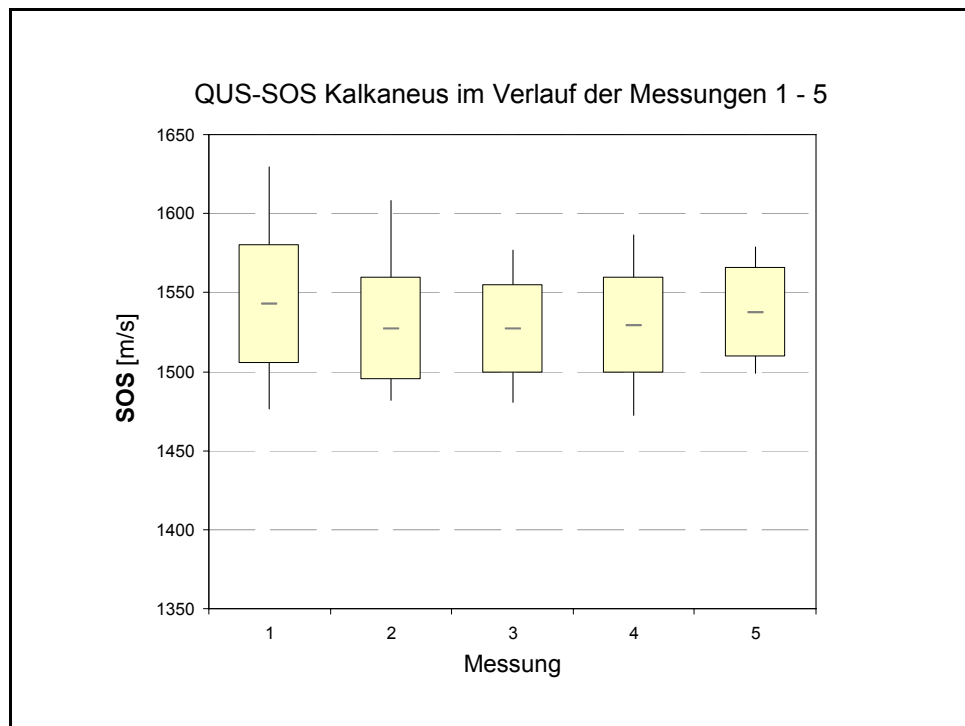


Abbildung 13: QUS-SOS Kalkaneus im Zeitverlauf

Eine ähnliche Dynamik zeigten die Z-Scores sowohl bzgl. der QUS-BUA Werte als auch der QUS-SOS Werte des Kalkaneus (Abbildungen 14, 15).

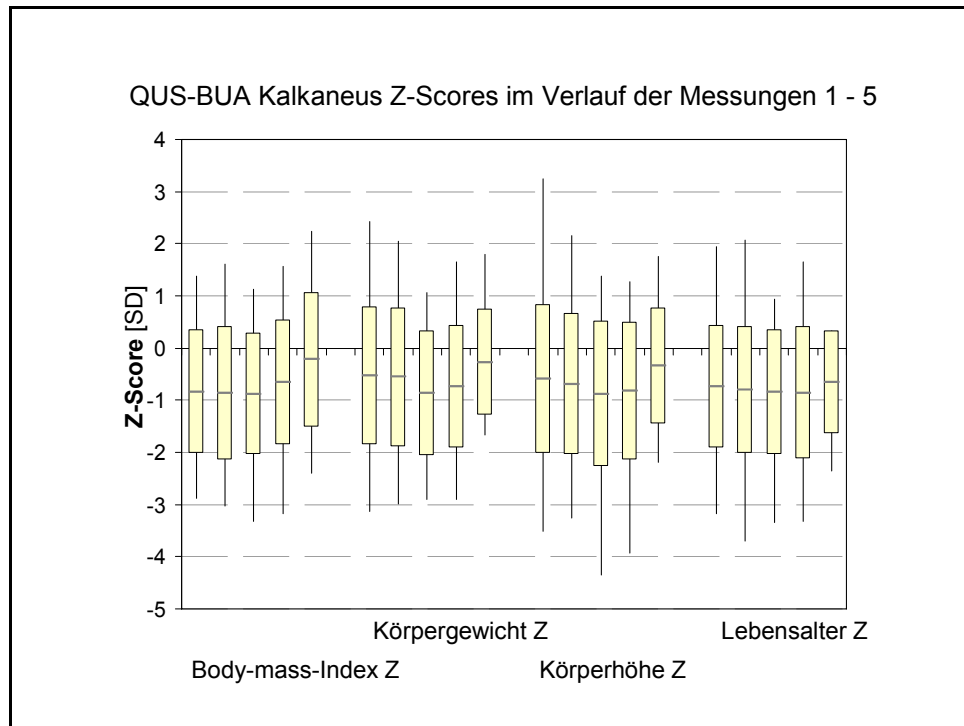


Abbildung 14: QUS-BUA Kalkaneus Z-Scores im Zeitverlauf

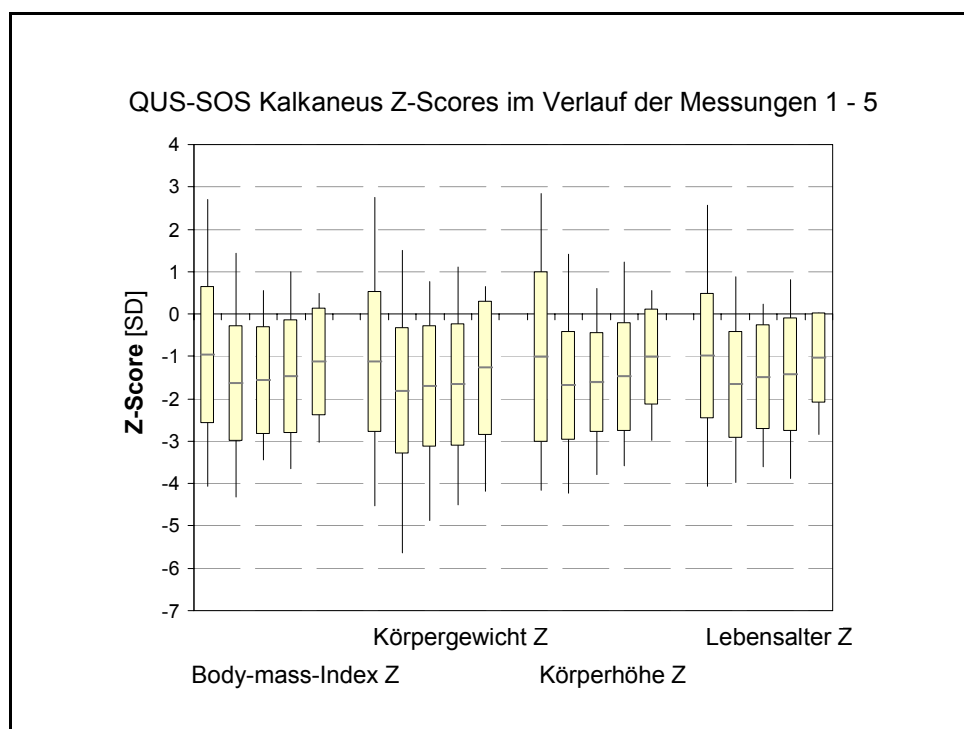


Abbildung 15: QUS-SOS Kalkaneus Z-Scores im Zeitverlauf

Berücksichtigt man die von den QUS Messungen des Kalkaneus abweichenden Messzeitpunkte in Bezug auf die Transplantation, dann ergab sich v. a. für die QUS-SOS Messungen an der Tibia eine ähnliche Dynamik wie am Kalkaneus: die Leitgeschwindigkeit der Ultraschallwellen im Knochen nahm bis zur 3. Messung ab (SOS Tibia = 3553,88 m/s, im Mittel 352 Tage = ca. 11,5 Monate nach der Transplantation) und stieg dann bis zur 5. Messung wieder an (SOS Tibia = 3740,00 m/s, im Mittel 441 Tage = ca. 14 Monate nach der Transplantation) (Abbildung 16).

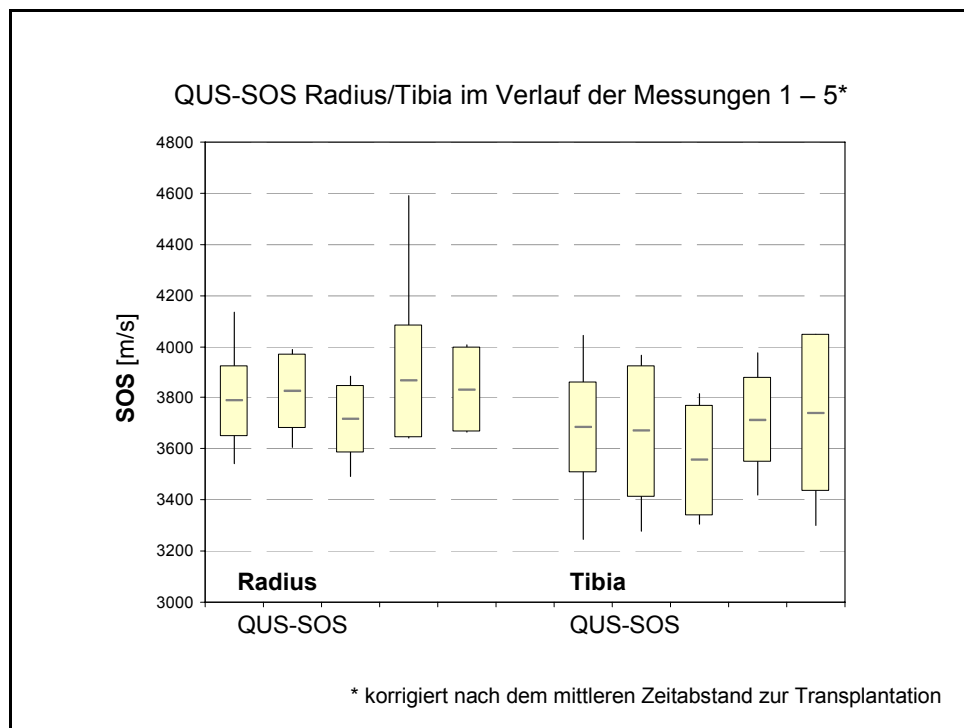


Abbildung 16: QUS-SOS Radius/Tibia im Zeitverlauf

Die auf das Lebensalter bezogenen Z-Scores der QUS-SOS Werte zeigten – abweichend zu den SOS-Werten – einen erneuten Abfall von der 4. bis zur 5. Messung auf (Abbildung 17).

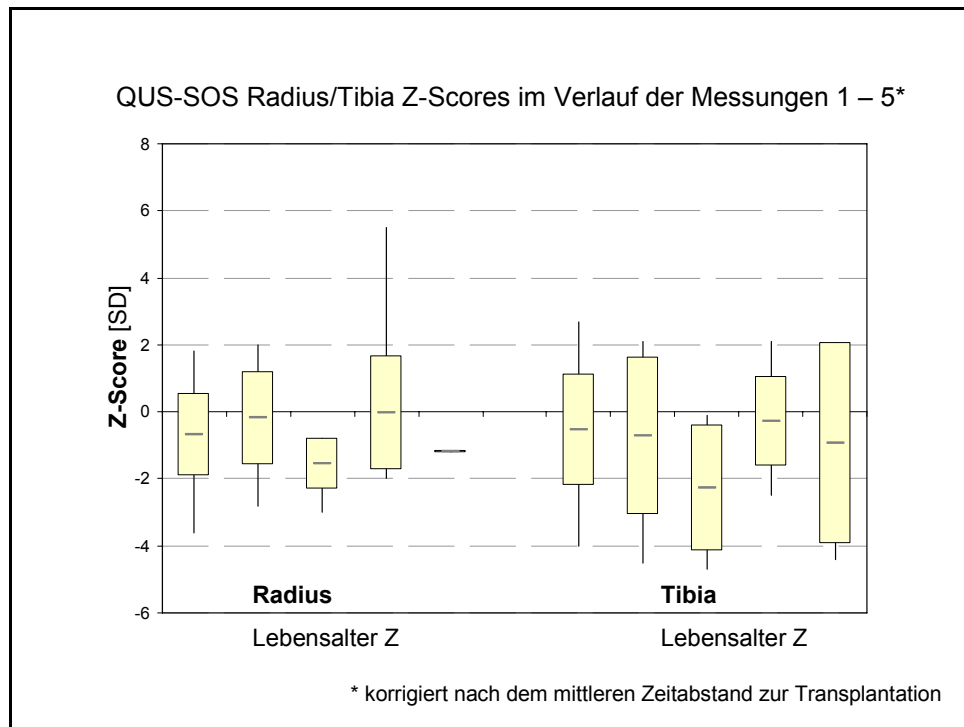


Abbildung 17: QUS-SOS Radius/Tibia Z-Scores im Zeitverlauf

Die DXR-Parameter BMD, Kortikale Dicke und Metakarpal-Index nahmen von der 1. Messung (im Mittel 86 Tage = ca. 3 Monate vor der Transplantation) bis zur 4. Messung ab (im Mittel 729 Tage = ca. 2 Jahre nach der Transplantation) und stiegen bis zur 5. Messung (1 Messung nach 3076 Tagen = ca. 8,5 Jahre nach der Transplantation) wieder leicht an (Abbildungen 18).

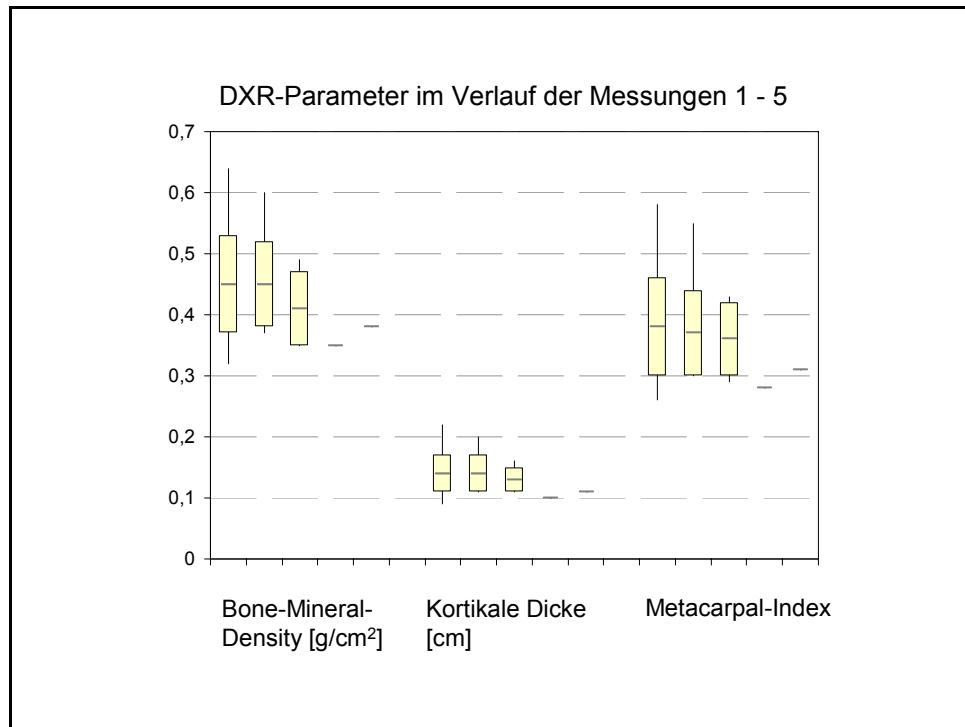


Abbildung 18: DXR-Parameter im Zeitverlauf (BMD, CD, MI)

Die Mittelwerte des DXR-Porositäts-Index nahmen im Verlauf der ersten 4. Messungen (im Mittel 729 Tage = ca. 2 Jahre nach der Transplantation) stetig zu (Abbildung 19).

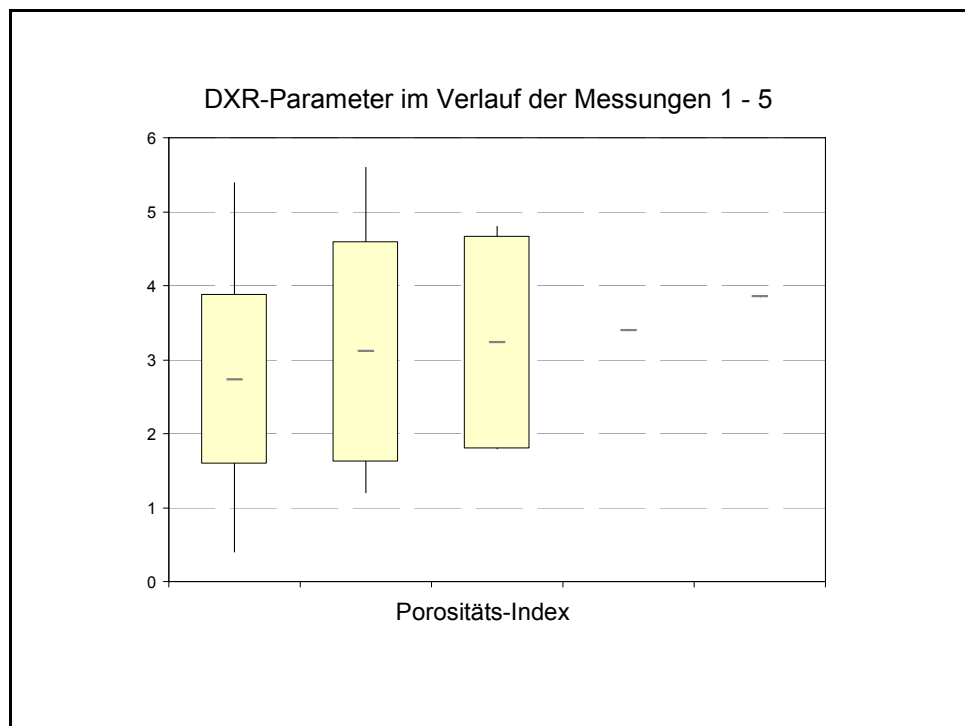


Abbildung 19: DXR-Parameter im Zeitverlauf (PI)

Die Z-Scores der DXR-Werte BMD und Metakarpal-Index bzgl. Lebensalter und Knochenalter nahmen im Verlauf der Messungen ab, lediglich der DXR-Metakarpal-Index Knochenalter Z-Score stieg von der 4. zur 5. Messung wieder leicht an (1 Messung nach 3076 Tagen = ca. 8,5 Jahre nach der Transplantation) (Abbildung 20).

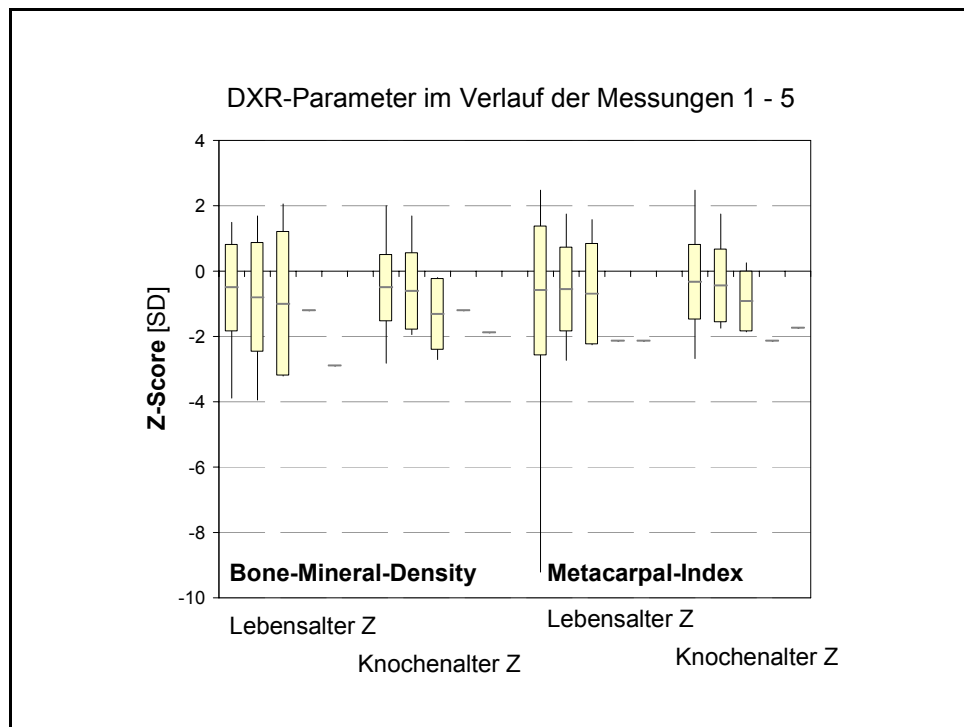


Abbildung 20: DXR-Z-Scores im Zeitverlauf

Um die Veränderungen der Knochenparameter im Verlauf der Therapie beurteilen zu können, wurde eine Gruppe von 25 Patienten ausgewählt, für die sowohl zeitnah vor der Transplantation (Zeitpunkt t1) als auch nach Ende der Immobilisation (Zeitpunkt t2) vergleichbare Parameter vorlagen. In Tabelle 67 sind die entsprechenden Zeitpunkte und Zeitintervalle in Tagen [d] angegeben.

Tabelle 67: Deskriptive Statistik der Messzeitpunkte t1 und t2

	N	Min [d]	Max [d]	M [d]	SD [d]
t1 QUS Kalkaneus Messungen	25	-244	-7	-39	47
t1 QUS Radius/Tibia Messungen	10	-348	-3	-57	103
t1 DXR Messungen	4	-137	-19	-56	56
t2 QUS Kalkaneus Messungen	25	4	1213	165	334
t2 QUS Radius/Tibia Messungen	10	4	176	45	53
t2 DXR Messungen	4	350	775	650	201
Δ t1 - t2 QUS Kalkaneus	25	20	1241	205	328
Δ t1 - t2 QUS Radius/Tibia	10	7	360	102	105
Δ t1 - t2 DXR	4	487	794	705	146

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, t1: Zeitpunkt der letzten Messung vor Therapiebeginn/Transplantation, t2: Zeitpunkt der ersten Messung nach Immobilisationsende)

Insgesamt 9 der 22 untersuchten Knochenparameter (sowohl Messwerte als auch Z-Scores) zeigten im Zeitraum von *vor* der Transplantation bis *nach* der Immobilisationsdauer eine Abnahme der Zahlenwerte (Tabellen 95, 96).

Positive Differenzen ergaben sich bei den Z-Scores für die Parameter DXR-BMD Knochenalter Z, DXR-MCI Knochenalter Z, QUS-BUA Kalkaneus BMI Z, QUS-SOS Tibia, QUS-SOS Radius, QUS-SOS Tibia Lebensalter Z, DXR-BMD, DXR-CD und DXR-MCI Lebensalter Z (Tabelle 95).

Die stärkste Abnahme der Z-Scores im Zeitverlauf fand sich bei den QUS-SOS Kalkaneus-Z-Scores (Δ Z zwischen -0,65 und -0,53 SD - siehe Abbildung 21).

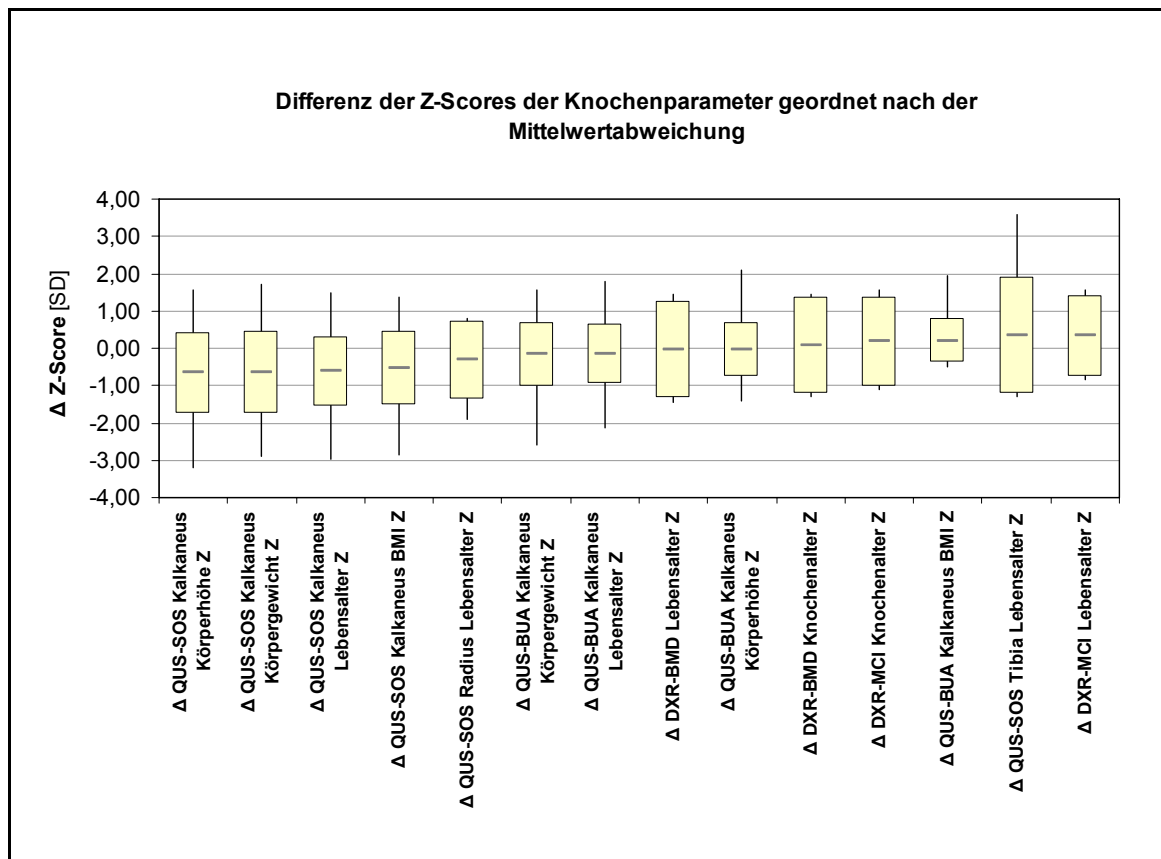


Abbildung 21: Differenz der QUS- und DXR Z-Scores

5.7 QUS- und DXR-Z-Scores als Osteoporose-Marker

Nach den WHO-Kriterien für DXA-Messungen der Knochenmineraldichte (BMD) definieren T- bzw. Z-Scores zwischen -1 bis -2,5 SD eine Osteopenie, Werte <-2,5 SD charakterisiert eine Osteoporose (WHO 1994). Diese Schwellenwerte wurden in der vorliegenden Arbeit für die QUS- und DXR Z-Scores übernommen.

Danach lassen sich die Patienten in drei Gruppen einteilen: normale Knochenmineraldichte, verminderte Knochenmineraldichte (Osteopenie) und Osteoporose.

In Abbildung 22 ist die Zuordnung der ermittelten QUS- und DXR-Z Scores zu den drei Gruppen dargestellt. Die erste Säulenreihe gibt die Ausgangswerte der 1. Messung (im Mittel 55 Tage +/- 117 Tage vor Transplantation) wieder. In der zweiten Säulenreihe sind jeweils die Werte der 3. Messung (im Mittel 388 +/- 311 Tage nach Transplantation) und in der 3. Säulenreihe die Werte der 5. Messung (im Mittel 465 +/- 186 Tage nach Transplantation) dargestellt. Da die DXR-Z-Scores nach der 3. Messung weiter abfielen, wurden hier keine Maximalwerte nach Transplantation angegeben.

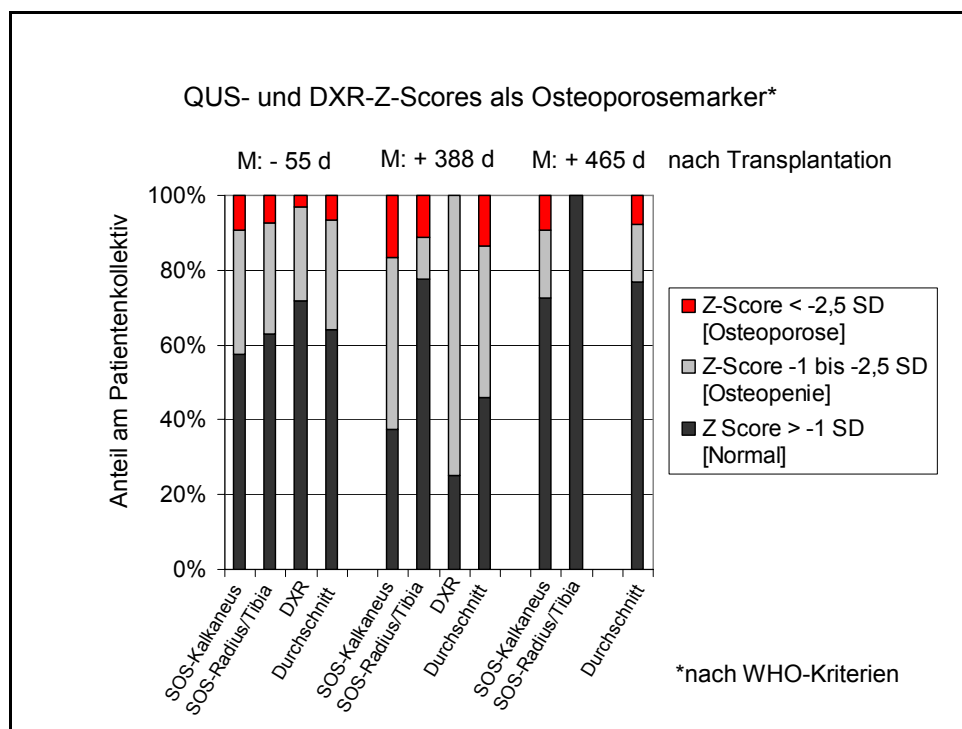


Abbildung 22: QUS- und DXR Z-Scores als Osteoporosemarker (WHO-Kriterien)

Vor der Transplantation wiesen im Mittel 64% der Patienten Normalwerte, 29,3% der Patienten osteopenische Werte und 6,5% der Patienten osteoporotische Werte auf.

Nach der Transplantation kam es vorübergehend bei 40,5% der Patienten zu osteopenischen und bei 13,5% der Patienten zu osteoporotischen Werten. Dabei streuten die Werte zwischen den einzelnen Messverfahren sehr stark.

Im Mittel 15 Monate nach der Transplantation zeigten 76,9% der Patienten wieder normale Werte, 15,3% der Patienten osteopenische und 7,7% der Patienten osteoporotische Werte.

Nach den Ergebnissen von Frost et al. (2000) ist bei QUS-Messungen mit dem Sahara Bone Densitometer allerdings bereits ab Z-Scores von $< -1,8$ SD von einer Osteoporose auszugehen. Werden diese Schwellenwerte für die vorliegende Arbeit übernommen, so erhöht sich der Anteil von Patienten mit osteoporotischen Werten auf 20,0% vor der Transplantation, 27,2% als Maximum und 23,0% bei der 5. Messung ca. 15 Monate nach der Transplantation (Abbildung 23). Bei keinem der Patienten unserer Studie wurden im Untersuchungszeitraum Frakturen dokumentiert.

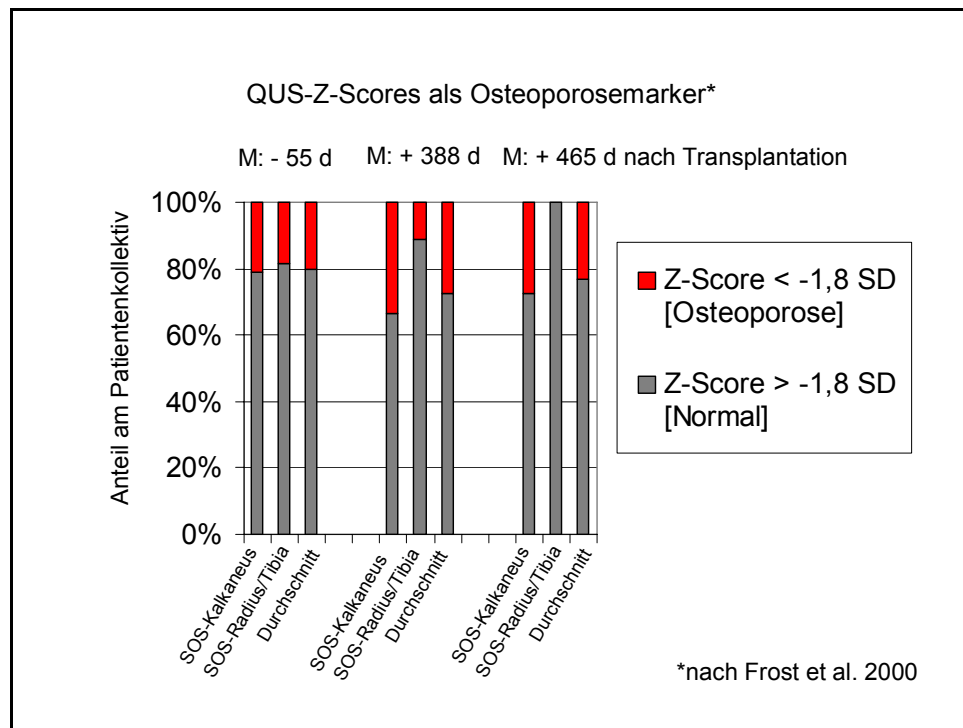


Abbildung 23: QUS Z-Scores als Osteoporosemarker (Kriterien nach Frost et. al (2000))

6 Diskussion

6.1 QUS und DXR – patientenspezifische Einflüsse

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende patientenspezifische Einflüsse analysiert: Geschlecht, Lebensalter (chronologisches Alter), Knochenalter, Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index.

Die „Peak-Bone-Mass“ (PBM) ist, wie in Kapitel 1 erläutert, ein wichtiges Maß für das Osteoporoserisiko im Erwachsenenalter. Der Zeitpunkt des Erreichens der PBM ist *geschlechtsabhängig* (Moyer-Mileur et al. 2001, Merrilees et al. 2000, Magarey et al. 1999).

Die in der vorliegenden Arbeit aus den QUS-Messungen ermittelten Z-Scores aus BUA und SOS am Kalkaneus bezüglich Lebensalter, BMI, Körpergewicht und Körperhöhe lagen bei den Mädchen höher als bei den Jungen, allerdings ohne Signifikanz. Damit übereinstimmend fanden auch van Rijn (2004) und Malich (2003b) eine höhere Knochenmineraldichte bei Mädchen.

In der Arbeit von Tuchscherer (2007) an Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang ermittelt werden: bei den weiblichen Patienten wurden über DXA-Messungen im Bereich der Wirbelsäule sowie DXR-MCI-Messungen höhere Z-Scores als bei männlichen Patienten festgestellt. Dagegen lagen, im Gegensatz zu unserer Studie, die Z-Scores von Radius und Tibia bei den Mädchen niedriger.

Berthold et al. (2006) stellten bei QCT-Messungen an der Lendenwirbelsäule von 15 gesunden Jungen und 13 Mädchen zwischen 8 und 11 Jahren fest, dass die „Peak-Bone-Mass“ im trabekulären Anteil des Lendenwirbels der Jungen höher war als bei den Mädchen. Die Knochenmineraldichte war wiederum bei den Mädchen höher als bei den Jungen.

Van Rijn et al. (2004) fanden bei jugendlichen Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen signifikante Unterschiede hinsichtlich der MCI- und BMD-Werte: so ermittelten sie signifikant niedrigere MCI- und signifikant höhere DXR-BMD-Messwerte bei 11- bis 18-jährigen Mädchen im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen. Mädchen und Jungen mit entzündlicher Darmerkrankung sowie Jungen mit juveniler chronischer Arthritis wiesen geringere BMD-Werte auf als das gesunde Referenz-Kollektiv.

Mehrere Studien differenzierten die geschlechtsspezifischen Unterschiede zusätzlich nach den *Messorten*:

Böttcher et al. (2006b) konnten *keine* Unterschiede bei DXR-Untersuchungen an Röntgenaufnahmen von *Handgelenk* und *Hand* nachweisen.

Arabi et al. (2004) ermittelten mittels DXA signifikant höhere Knochenmineraldichte-Werte der *Lendenwirbelsäule* bei Mädchen und höhere Knochenmineraldichte-Werte der *Hüfte* bei Jungen. Auch Baxter-Jones et al. (2003), Lill et al. (2002) und Sundberg et al. (1998) bestätigten signifikante Geschlechtsunterschiede bei DXA-Messungen.

Tuchscherer (2007) beobachtete neben der Geschlechtsabhängigkeit noch Korrelationen zu weiteren patientenspezifischen Parametern: Die DXR-MCI und -BMD korrelierten signifikant mit dem Lebensalter, Knochenalter, Körpergröße und Gewicht sowie BMI. Die Z-Scores von DXR-BMD zeigten eine signifikante Korrelation zu Körpergröße, Gewicht und BMI. Ebenso wurde eine signifikante Korrelation zwischen Kalkaneus-BUA und Lebensalter, Kalkaneus-SOS zu Körpergröße und Gewicht, Radius-SOS zu Lebensalter und Knochenalter beobachtet. Die Kalkaneus-SOS-, Tibia-SOS-, Gesamt-pQCT-Z-Scores korrelierten bei Tuchscherer (2007) negativ mit Körpergröße, Gewicht und BMI.

In der Studie von Böttcher et al. (2005) mittels DXR wurden signifikante Korrelationen zwischen den Knochenmineraldichtewerten und Körperhöhe ($r = 0,55 - 0,70$) sowie Körpergewicht ($r = 0,56 - 0,78$) ermittelt.

Sundberg et al. (1998) beschrieben signifikante positive Korrelationen zwischen QUS-Parametern und Lebensalter ($r = 0,34 - 0,54$), Körperhöhe ($r = 0,13 - 0,56$) und Gewicht ($r = 0,30 - 0,60$).

Die vorliegende Studie ergab signifikante Korrelationen der QUS-BUA Kalkaneus-Messwerte zu Lebensalter, Knochenalter, Körpergröße, Gewicht und BMI.

Die SOS-Werte des Kalkaneus korrelierten bei unseren Patienten, im Gegensatz zu der Arbeit von Tuchscherer, nicht signifikant mit patientenspezifischen Parametern. Da es sich bei unserem Kollektiv um Patienten im Alter von 1 bis 19 Jahre handelte, muss die hohe Streuung der QUS-Werte, die sich infolge der Knochenmineraldichtezunahme im Lauf der Altersentwicklung einstellt, mit berücksichtigt werden. Dagegen fanden sich bei den QUS-SOS Radius-Werten signifikante Korrelationen zu Lebensalter, Knochenalter und BMI. Bei den QUS-SOS Tibia-Werten bestanden hohe Korrelationen zu allen patientenspezifischen Daten (Lebensalter, Knochenalter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI) aber keine entsprechenden Korrelationen der Z-Scores. Signifikante positive Korrelationen bestanden in unserer Studie auch zwischen den Werten von DXR-BMD, DXR-MCI und DXR-CD zu Lebensalter, Knochenalter, Körpergröße, Gewicht und BMI. Eine negative Korrelation wurde zwischen den DXR-PI Werten und den o. g. patientenspezifischen Parametern festgestellt. Die klinisch-diagnostische Bedeutung des Porositäts-Index (PI) als Maß der Rauigkeit der Knochenrinde ist bisher weitgehend unklar (Malich et al. 2003a)

6.2 QUS und DXR – erkrankungsspezifische Einflüsse

Studien der letzten Jahre zum Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und Erkrankungsart bzw. -dauer ergaben Korrelationen der Knochenmineraldichte-Werte sowohl bei nicht malignen als auch bei malignen Erkrankungen (Baroncelli 2008).

- Studien bei nicht malignen Erkrankungen:

In der Untersuchung von Tuchscherer (2007) konnte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Beobachtungsdauergruppe von bis zu 48 Monaten, 48 bis 95 Monate und mehr als 95 Monaten *keine* signifikante Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte bei DXA-Messungen und der *Erkrankungsdauer* erkannt werden: die Knochenmineraldichte war in der Gruppe über 95 Monate Krankheitsdauer zwar vermindert, aber ohne Signifikanz. Von Tuchscherer wurden signifikant niedrigere Z-Scores von Kalkaneus und Tibia sowie DXR-MCI- und BMD-Werte bei den kranken Kindern ermittelt.

Eine Studie von Mentzel et al. (2006) ergab bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale im durchschnittlichen Alter von 11,3 Jahren verminderte Knochenmineraldichtewerte. Die DXR-BMD lag bei den Patienten zwischen 0,34 und 0,57 g/cm² (Median 0,41 g/cm²; SD 0,06 g/cm²). Die Z-Scores waren bei 23,5% der Kranken um mehr als 1 SD erniedrigt. Der DXR-MCI lag zwischen 0,27 und 0,58 bei den Asthmatikern. Die Z-Scores waren bei 35% der Kranken vermindert.

Mentzel et al. (2005a) beobachteten außerdem mittels der Digitalen Radiogrammetrie signifikant niedrigere DXR-BMD und -MCI-Werte bei 23 Jungen und Mädchen, die einer Nierentransplantation mit entsprechender Begleittherapie unterzogen worden waren, im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv. Es konnte keine Korrelation zur Dauer der Dialyse und zum Zeitraum zwischen Transplantation und Messung aufgestellt werden.

Lettgen et al. (1996) führten QCT-Messungen an 27 Kindern mit rheumatischen Erkrankungen durch. Sie fanden signifikante Unterschiede der trabekulären Knochenmineraldichte zwischen den kranken und den gesunden Patienten: die BMD der trabekulären Knochen war bei den kranken Kindern um 34,5% erniedrigt. Die Unterschiede am kortikalen Knochen waren nicht signifikant.

- Studien bei malignen Erkrankungen:

Sala et al. (2007) ermittelten über DXA bei 22 jugendlichen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HD) und 20 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in 9 bzw. 10 Fällen verminderte Z-Scores der Lendenwirbel im Sinne einer Osteopenie (Z-Score < -1,00). Alle

NHL-Patienten sowie 68% der HD-Patienten hatten eine Steroid-Therapie erhalten. Es bestand keine signifikante Differenz der Z-Scores zwischen NHL- und HD-Patienten.

Athanassiadou et al. (2006) führten an 18 Kindern mit ALL im Durchschnittsalter von 9,8 Jahren DXA-Untersuchungen der Lendenwirbel durch. Sie fanden signifikant geringere Knochenmineraldichte-Werte als beim gesunden Vergleichs-Kollektiv, die Z-Scores wiesen auf Osteopenie hin. Die Autoren sahen allerdings keine Korrelation zur Behandlungsdauer oder zum Geschlecht.

Erniedrigte QUS-BUA und QUS-SOS Werte ergaben mehrere Studien an Patienten mit ALL, Sichelzellanämie, HIV, rheumatischen Erkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Nierenversagen und insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Übersicht bei Baroncelli 2008).

Die vorliegende Studie beruhte auf einem Kollektiv von 26 weiblichen und 21 männlichen Patienten mit unterschiedlichen Vorerkrankungen, von denen 39 zwischen 1997 und 2006 eine Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation erhalten hatten. Davon wiesen 41 Patienten (85,4%) maligne Grunderkrankungen auf. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und aktuellem stationärem Therapiebeginn umfasste zwischen 2 Tagen und 10 Jahren (bei rezidivierenden Erkrankungen) und variierte damit stark. Es erfolgte eine Einteilung in Patientengruppen „bis 190 Tage“, „191 bis 390 Tage“ und „mehr als 390 Tage“ zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn. In der Gruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer zwischen 191 und 390 Tagen wurden die niedrigsten QUS-Kalkaneus-Z-Scores festgestellt, jedoch ohne Signifikanz.

In der vorliegenden Arbeit konnten aus den QUS-Messungen, in Übereinstimmung mit Sala et al. (2007) und Mentzel et al. (2006), weder ein Zusammenhang mit der Erkrankungsart noch mit der -dauer abgeleitet werden. Die QUS-BUA- und QUS-SOS-Z-Scores der Patienten mit malignen Erkrankungen und ohne maligne Erkrankungen lagen in vergleichbaren Bereichen, mit einer starken Streuung. Auch aus den DXR-Messungen konnten keine signifikanten Unterschiede der Knochenmineraldichte-Werte zwischen den Erkrankungsarten abgelesen werden. Möglicherweise wären hier bei Untersuchung eines größeren Patientenkollektives statistische Zusammenhänge erkennbar.

6.3 QUS und DXR – therapiespezifische Einflüsse

Der Einfluss der *Medikation* auf die Knochenmineraldichteentwicklung wurde in den vergangenen Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Einen Schwerpunkt bildeten dabei Untersuchungen zur Wirkung der Corticoide auf die Entwicklung der Knochenmineraldichte:

Sala et al. (2007) sahen in ihrer Studie an Patienten mit Hodgkin-Lymphom und NHL einen signifikanten Zusammenhang mit der Corticoid-Dosis: die DXR-Z-Scores der Lendenwirbelsäule sowie die pQCT-BMD-Werte am distalen Radius waren umso niedriger, je höher die kumulierte Corticoid-Dosis ausfiel.

Auch in der Arbeit von Tuchscherer (2007) zum Quantitativen Ultraschall bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine Korrelation zur Medikation gefunden: in der Gruppe der Patienten mit Corticoid-Therapie zeigten sich signifikant erniedrigte BMD-Werte bei Messungen der BUA des Kalkaneus.

Mentzel et al. (2006) ermittelten in ihrer Studie mittels Digitaler Radiogrammetrie an asthmakranken Kindern eine Korrelation zwischen DXR-BMD und der Dosis an inhalierten Glukokortikoiden während der vorangegangenen 6 Monate.

Malich et al. (2003b) stellten in einer Studie mit Quantitativem Ultraschall am Kalkaneus bei 98 Jungen und 80 Mädchen mit Asthma bronchiale eine signifikante Korrelation der verringerten BUA- und SOS-Werte mit Asthmaschweregrad und inhalativer Corticoid-Therapie fest. Als Ursache wurde eine steroidbedingte Störung der Kollagensynthese mit Verminderung der Knochenelastizität vermutet.

Ebeling et al. konnten in einer Studie von 1999 eine Korrelation des Knochenmineraldichte-Verlustes zur Graft-versus-Host Disease (GvHD) Prophylaxe bei KMT-Patientinnen feststellen. Die Knochenmineraldichte von weiblichen Patienten, die sich einer allogenen KMT unterzogen, war nach Glucocorticoid-Gabe um 8,6% (gemessen am Lendenwirbel) und um 14% (gemessen am Oberschenkelhals) geringer als bei den Patientinnen nach autologer KMT ohne GvHD-Prophylaxe. Der Verlust an Knochenmasse korrelierte dabei mit der Gesamtmenge des verabreichten Prednisolons: pro 10 g Prednisolon verminderte sich die Knochenmasse der Wirbelsäule um 4% und um 9% am Oberschenkelhals.

Auch in der Studie von Lettgen et al. (1996) an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bestand ein entsprechender Zusammenhang zwischen der mittels pQCT ermittelten Knochenmineraldichte und der Corticoid-Medikation.

Holzer et al. (2003) untersuchten 48 Patienten (mittleres Alter 31 Jahre) vor und nach medikamentöser Behandlung eines malignem Osteosarkoms: die DXA-Messungen an Lendenwirbelsäule und Femur ergaben bei allen Patienten signifikant niedrigere Knochenmineraldichte-Werte bei der Kontrolle 16 +/- 2,2 Jahre nach der Behandlung.

Kaste et al. (2001) führten QCT-Messungen der Lendenwirbelsäule an 248 ALL-Patienten 4 Jahre nach dem Therapieende durch: die ermittelten Knochenmineraldichte-Werte korrelierten negativ mit der Höhe der Bestrahlungsdosis und der Dosis der Antimetabolika.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv hatten 10 Patienten vor der Transplantation über mehrere Monate (zwischen 2 und 85 Monate, im Mittel 21 Monate) Corticoide im Rahmen vorangegangener Therapien erhalten. Es waren typische Folgekomplikationen aufgetreten: bei 5 Patienten bestand ein Cushing-Syndrom, teils mit steroidbedingter arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Minderwuchs (1 Fall).

Bei diesen Patienten lag eine Retardierung des Knochenalters bis zu 5 Jahren (Mittelwert 3,5 Jahre) vor. Es wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen der Dauer der Corticoidbehandlung und der Retardierung des Knochenalters ($r = -0,710$, $p < 0,01$) festgestellt. Neben dieser iatrogenen Störung der Skelettreifung (Stratakis 2006) muss jedoch auch eine krankheitsbedingte Verzögerung der Skelettreifung in Betracht gezogen werden, wie sie bereits bei zahlreichen anderen chronischen Erkrankungen beobachtet wurde, z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, Asthma bronchiale (Schmidt 2007, Malich 2000).

Signifikante negative Korrelationen wurden auch zwischen der Behandlungsdauer mit Corticoiden und den QUS- und DXR-Parametern festgestellt, bis auf die DXR-PI Werte, hier bestand eine positive Korrelation ohne Signifikanz. Eine Korrelation der Knochenparameter zur kumulativen Corticoiddosis war in unserer Studie auf Grund unvollständiger Angaben in den Krankenunterlagen nicht möglich.

Eine längere Corticoid-Behandlung führt so zwar auf der einen Seite zu negativen Auswirkungen auf Skelettreifung und Knochenstoffwechsel, begünstigt jedoch auf der anderen Seite die Mobilisation, welche wiederum einer Demineralisierung des Knochens entgegenwirkt und damit den abbauenden Effekt der Steroidhormone teilweise kompensiert (Mentzel et al. 2005a, Lettgen et al. 1996). Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Erhöhung der Knochenmineraldichte wurde ebenfalls in Studien zu Patientinnen mit Anorexia nervosa beschrieben (Dietrich 2007).

In unserer Studie konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen den *nach* erfolgreicher Transplantation verabreichten Medikamenten (mit teils kataboler, teils anaboler Wirkung auf den Knochenstoffwechsel) und den QUS- und DXR-Parametern nachgewiesen werden. Dies dürfte zum einen auf die teils gegenläufige Wirkung von Medikamentenkombinationen, zum anderen auch auf die starke Streuung der Z-Scores in den entsprechenden Patientenuntergruppen und die geringen Patientenzahlen zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Studie erhielten 39 Patienten eine Stammzelltransplantation, darunter alle Leukämie-Patienten. Die Immobilisationsdauer im Rahmen der Sterilpflege nach der Transplantation betrug indem von uns untersuchten Patientenkollektiv im Mittel 26 bis 32 Tage. Es zeigte sich eine negative, nicht signifikante Korrelation zwischen der Immobilisationsdauer und den QUS- und DXR Parametern.

In der Literatur fanden sich keine Studien, die gezielt den Einfluss der *Immobilisation* nach KMT oder PBSCT auf die Knochenparameter untersucht haben. Der Vergleich mit Studien zur Immobilisation aus anderer Ursache (z. B. nach Knochenbrüchen oder bei Patienten mit Hemi- oder Tetraplegie) ist schwierig, da bei den von uns untersuchten Patienten keine vollständige Immobilisation bestand und weitere Faktoren (z. B. unterschiedliche Vorerkrankungen und Medikation) berücksichtigt werden müssen.

Ein entsprechendes Studiendesign zum Einfluss der Immobilisation auf osteodensitometrische Parameter bei KMT- und PBSCT-Patienten wäre möglich, wie eine ähnliche Untersuchung der Deutschen Sporthochschule Köln (2006) gezeigt hat. Durch Mentzel et al. (2005b) wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß körperlicher Aktivität und den QUS-Parametern am Kalkaneus nachgewiesen.

6.4 QUS und DXR – Korrelation zu Laborparametern

In unserer Studie wurden Zusammenhänge zwischen den QUS-/DXR-Parametern und den Laborwerten Kalzium, Phosphat und Alkalische Phosphatase im Blutserum gefunden.

Es bestanden moderate signifikante Korrelationen ($p < 0,05$ bzw. $0,01$) zwischen der Aktivität der Alkalischen Phosphatase und den Veränderungen mehrerer QUS-Kalkaneus Parameter (Δ BUA Körperhöhe Z-Score, Δ BUA BMI Z-Score, Δ SOS Körpergewicht Z-Score, Δ SOS BMI Z-Score) mit r zwischen $0,427$ und $0,566$.

Außerdem wurden negative Korrelationen zwischen den Δ QUS-Radius/Tibia Parametern und der Phosphatkonzentration im Blutserum (außer bei Δ QUS-SOS Radius Lebensalter Z) sowie statistische Zusammenhänge zwischen den QUS-SOS Radius Z-Werten und den erniedrigten Kalzium-Werten ($p = 0,003$) sowie den QUS-SOS Tibia Z-Werten und der erhöhten Aktivität der Alkalischen Phosphatase ($p = 0,009$) nachgewiesen.

Signifikante Korrelationen bestanden in unserer Studie auch zwischen den Serumkonzentrationen von Phosphat und den Δ DXR-BMD Lebensalter Z-Scores ($r = 0,999$) sowie inverse Korrelationen zwischen der Aktivität der Alkalischen Phosphatase und allen DXR-Parametern (außer DXR-PI).

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase ist bei Jugendlichen während der Wachstumsperiode erhöht, des Weiteren deutet eine Erhöhung der Aktivität über 700 U/L sowohl auf Lebererkrankungen als auch auf eine erhöhte Osteoblastenaktivität sowie osteoblastische Metastasen hin (Resch und Bernecker 2004). Bei Ausschluss von Lebererkrankungen kann daher die Alkalischen Phosphatase als Marker für Knochenaufbauprozesse herangezogen werden (Seibel und Raue 1993). In der vorliegenden Studie zeigten 25% der nicht-malignen Patienten sowie 21,2% der Patienten mit malignen Erkrankungen erhöhte Phosphatasewerte. Eine Bestimmung der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (BAP) war nicht erfolgt, so dass eine sichere Differenzierung zwischen osteogenen und anderen Ursachen der Aktivitätserhöhung nicht möglich war.

15,1% der Patienten mit maligner Vorerkrankung zeigten erniedrigte Kalziumkonzentrationen im Serum. Mögliche Ursache hierfür kann der von Kananen et al. (2002) nachgewiesene Vitamin-D Mangel bei Patienten nach KMT sein. Dafür spricht auch das Ergebnis der Studie von Välimäki et al. (1999), dass die alleinige therapeutische Gabe von Kalzium (ohne Vitamin D) keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß des Knochenabbaues nach KMT hat.

Als mögliche Ursache des Kalziummangels fanden Sato et al. (2006), dass es bei immobilisierten Ratten zur Downregulation mehrerer intestinaler Kalzium-Rezeptoren und der renalen 25-Hydroxyvitamin-D-1-alpha-Hydroxylase kam mit dem Resultat einer verminderten Kalzium-Aufnahme und einer Abnahme der Knochenmineraldichte. Eine alleinige kalziumreiche Diät blieb ohne positiven Effekt – erst die Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D führte wieder zu einer erhöhten Kalzium-Aufnahme im Darm und einer Erhöhung der Knochenmineraldichte, gemessen an der Lendenwirbelsäule mittels DXA.

Die Phosphatwerte lagen bei den wenigen Patienten ohne maligne Erkrankung grundsätzlich im Normbereich, die Patientengruppe mit malignen Erkrankungen zeigte zu 26,5% erhöhte Werte. Dabei dürfte es sich am ehesten um Zeichen eines sekundären Hyperparathyreodismus auf Grund des Mangels an Kalzium und Vitamin D handeln (Deetjen et. al 2004).

Die Gruppe der Patienten mit erhöhten Phosphatwerten wies tendenziell niedrigere Messwerte und Z-Scores auf, aber ohne Signifikanz. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne maligne Erkrankungen vor.

Für zukünftige klinische Verlaufsuntersuchungen sollten verstärkt Laborwerte mit engerem Bezug zum Knochenstoffwechsel bestimmt werden: z. B. als Marker des Knochenbaus: die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), das Osteocalcin, das carbo-

xyterminale Peptid des Typ I-Collagen sowie als Marker des Knochenabbaus: z. B. Pyridinolin-Crosslinks und Hydroxyprolin im Urin (Balli 2000, Ebeling et al. 1999).

6.5 QUS und DXR – Korrelationen der Knochenparameter

Wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen, sind sowohl QUS als auch DXR in der Lage, die Tendenz von Knochenmineraldichteveränderungen anzuzeigen. Es wurde festgestellt, dass alle QUS-Parameter am Kalkaneus (r zwischen 0,525 und 0,986), die meisten QUS-Parameter von Radius und Tibia (r zwischen 0,786 und 0,905) sowie fast alle DXR-Parametern (r zwischen 0,414 und 0,987) jeweils *untereinander* korrelierten.

Darüber hinaus wurden zahlreiche moderate signifikante Korrelationen *zwischen* den QUS- und den DXR-Parametern gefunden (QUS Kalkaneus vs. QUS Radius/Tibia: r zwischen 0,714 und 0,881; QUS-Kalkaneus vs. DXR: r zwischen 0,363 und 0,602; QUS-Radius/Tibia vs. DXR: r zwischen 0,399 und 0,690). Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien: So verglichen Böttcher et al. (2006a) in ihrer Studie die QUS-SOS-Daten von 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit deren DXR-MCI und –BMD-Werten. Sie fanden eine Korrelation der Radius-QUS-SOS-Werte mit den DXR-Ergebnissen bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf. Dieses Ergebnis wurde in einer neueren Studie von 2007 an 313 Patienten mit Rheumatoider Arthritis bekräftigt. Auch Tuchscherer (2007) konnte bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mittelstarke Zusammenhänge zwischen den QUS-Parametern von Kalkaneus und Radius feststellen (r zwischen 0,356 und 0,484).

6.6 QUS und DXR – Dynamik im Krankheitsverlauf

In unserer Untersuchung wurden zum einen die *kurzfristigen* Änderungen der QUS- und DXR-Parameter zwischen den Messungen vor und nach der Transplantation (mit Immobilisation) untersucht (im Mittel 39 Tage vor und 165 Tage nach Transplantation). Am stärksten zeigte sich ein Abfall der QUS-SOS Kalkaneus Z-Scores bzgl. Körperhöhe, Körpergewicht, Lebensalter und BMI mit einem ΔZ zwischen -0,65 und -0,53 SD. Diese Beobachtung stützt die Ergebnisse von Cheng et al. (1997), wonach sich metabolische Knochenveränderungen durch das hohe Oberflächen-Volumen-Verhältnis und deutlich erhöhte Umbauraten im Kalkaneus wesentlich früher manifestieren als in anderen Knochen.

Legt man die Ergebnisse von Renz-Polster u. Braun (2001) und Moyad (2003) zu Grunde, dann charakterisiert die Abnahme des T-Scores um eine Einheit (Standardabweichung) eine 10-15 %ige Reduzierung der BMD und gleichzeitig eine Verdopplung des Frakturrisi-

kos. Überträgt man diese Ergebnisse auf die o. g. QUS-SOS Kalkaneus Z-Scores der von uns untersuchten Patienten, dann hatte sich statistisch gesehen während der Zeit der Transplantation und Immobilisation das Frakturrisiko um ca. ein 1/3 erhöht und die BMD zwischen 5,3% und 6,5% vermindert. Bei keinem der Patienten unserer Studie wurden im Untersuchungszeitraum Frakturen dokumentiert.

Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate von Ebeling et al. (1999), welcher bei Patienten 12 Monate nach allogener (29 Patienten) und autologer (10 Patienten) KMT mittels DXA einen postoperativen Knochenmineraldichte-Verlust von durchschnittlich 6,4% am Oberschenkelhals gemessen hatte. Als wesentliche Einflussfaktoren wurden die kumulative Corticoiddosis und die Dauer der Behandlung mit Ciclosporin identifiziert.

Die *langfristigen* Veränderungen der QUS- und DXR Parameter wurden durch Vergleich von bis zu 5 Messungen in einem Zeitraum von im Mittel 55 Tagen vor und 553 Tagen nach der Transplantation verfolgt. Es zeigte sich bei den QUS-Messungen an Kalkaneus und Tibia eine ähnliche Dynamik: es kam nach der Transplantation zunächst zu einem generellen Abfall der Messwerte von BUA und SOS sowie der Z-Scores innerhalb von 8 bis 11 Monaten und anschließend zu einem Anstieg bis zur 5. Messung (durchschnittlich 15 Monate nach Transplantation), teilweise über das Ausgangsniveau der 1. Messung hinaus. Die DXR-Parameter hingegen zeigten einen anhaltenden Abfall der Messwerte und Z-Scores, bis auf den Porositätsindex (DXR-PI), welcher zunahm. Berücksichtigt man die Unschärfe, die auf Grund der Streuung der zeitlichen Abstände der Messungen vorlag, dann sind unsere Ergebnisse bezüglich der Dynamik der QUS-Parameter gut vergleichbar mit den Resultaten anderer Studien:

Schulte et al. (2006) untersuchten 81 Patienten nach PBSCT bzw. KMT 6 und 12 Monate nach dem Eingriff mittels DXA. 71% der Patienten hatten vor der Transplantation normale Knochenmineraldichte-Werte. Der Abfall der Knochenmineraldichte zeigte sich insgesamt in den ersten 6 Monaten, besonders gravierend innerhalb der ersten 40 Tage nach der Transplantation. Während des zweiten Jahres nach der Transplantation kam es zu einer geringen Zunahme der Knochenmasse an der Wirbelsäule, jedoch zu einem weiteren Abfall der Gesamt-Knochenmasse des Körpers.

Im Jahr 2003 veröffentlichten Daniels et al. eine Studie, in der 15 Kinder im Alter zwischen 9 und 18 Jahren sowohl vor als auch ein Jahr nach einer KMT untersucht wurden. Die DXA-Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme der Knochenmineraldichte an Lendenwirbel und Hüfte.

Kananen et al. (2002) fanden bei Patienten eine Normalisierung von Knochenmineraldichte und Frakturrisiko bei Kontrolluntersuchungen mittels DXA durchschnittlich 75 Monate nach allogener Knochenmarktransplantation.

Buchs et al. (2001) verglichen 2 Gruppen von Probanden, die einer allogenen Knochenmarktransplantation (KMT) unterzogen worden waren. Die erste Gruppe wurde innerhalb der ersten Wochen nach dem Eingriff untersucht (Gruppe A), die zweite Gruppe 6-156 Monate später (Gruppe B). Die BMD der Lendenwirbelsäule war in beiden Gruppen vergleichbar, jedoch bestätigten sich in dieser Studie Unterschiede bei den T- und Z-Scores, die am Oberschenkelhals gemessen wurden: hier waren die BMD-Scores in Gruppe B gegenüber Gruppe A signifikant erniedrigt. Bei 7% der Gruppe-B-Patienten wurde eine Osteoporose konstatiert. In einer Longitudinal-Studie an 56 Patienten stellten die Autoren fest, dass der Abfall der Knochenmineraldichte signifikant in den ersten 6 Monaten auftrat (-4,2% am Oberschenkelhals gemessen), und danach keine weiteren Verluste zu beobachten waren.

Die in unserer Studie mittels QUS und DXR ermittelten Z-Scores lassen auch Rückschlüsse auf das Ausmaß der Osteoporose und damit auf das Frakturrisiko bei den untersuchten Patienten zu.

Legt man die WHO-Kriterien zur Definition einer Osteopenie/Osteoporose anhand von DXA-T-Scores zu Grunde, dann kam es im ersten Jahr nach der Transplantation zu einer annähernden Verdoppelung der Anzahl von Patienten mit Osteoporose (13,5%) im Vergleich zu den Ausgangsmessungen (6,5%) und den letzten Kontrolluntersuchungen (7,7%) nach durchschnittlich 15 Monaten.

Als eine Ursache des relativ hohen Anteils an Patienten mit osteopenischen und osteoporotischen Werten in unserem Patientenkollektiv wurde in unserer Studie der Einfluss von längerfristiger Corticoidgabe vor der Transplantation ermittelt: hier bestanden signifikante Korrelationen zum Abfall der Z-Scores im Untersuchungszeitraum, während die Art und Dauer der Erkrankung keinen statistischen Einfluss erkennen lies.

Nach dem Ergebnissen der Untersuchungen von Frost et al. (2000) ist bei QUS-Messungen mit dem Sahara Bone Densitometer bereits ab Z-Scores von $< 1,8$ SD von einer Osteoporose auszugehen. Dadurch erhöht sich in unserem Kollektiv der Anteil von Patienten mit osteoporotischen Werten auf 20,0% vor der Transplantation, 27,2% als Maximum und 23,0% bei der 5. Messung ca. 15 Monate nach der Transplantation. Zu berücksichtigen ist, dass der Schwellenwert von Frost et al. (2000) auf Untersuchungen an postmenopausalen Frauen beruht – eine Übertragung der Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche beiderlei Geschlechts ist daher kritisch zu sehen.

7 Schlussfolgerungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, herauszufinden, ob Kinder und Jugendliche mit malignen Grunderkrankungen unter Therapie eine verminderte Knochenmineraldichte aufweisen, die sich in auffälligen Knochenparametern zeigt. Um diese Frage zu klären, wurden Messungen mittels QUS und DXR herangezogen. Ferner wurden die Ergebnisse dahingehend betrachtet, ob es signifikante Korrelationen zwischen den Methoden gibt, und ob deren Resultate mit den klinischen Parametern in Bezug gesetzt werden können.

Wie die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, sind Quantitative Ultraschallmessungen an Kalkaneus und Radius/Tibia sowie DXR-Messungen in unterschiedlichem Maße geeignet, die Veränderung der Knochenparameter im Therapieverlauf (Konditionierung und anschließende KMT oder PBSCT mit Immobilisation) abzubilden.

In Übereinstimmung mit Cheng et al. (1997) ergaben in unserer Studie die QUS-Messungen am Kalkaneus die frühesten und stärksten Veränderungen im Vergleich zu den Z-Scores der Messungen an Radius/Tibia sowie mittels DXR. Da es sich außerdem um eine einfache und strahlungsfreie Messmethode handelt, ist sie zum frühzeitigen Erkennen von Knochenmineraldichteänderungen und für Verlaufsuntersuchungen sehr gut geeignet.

Obwohl unterschiedliche Messorte und – Messverfahren (spongiöse Quertransmission des Kalkaneus-Ultraschall und kortikale Transmission des Tibia-Radius-Ultraschalls) vorlagen, zeigten beide QUS-Verfahren eine analoge Dynamik der Knochenparameter im Therapieverlauf. Auch bestand eine gute Korrelation aller drei Messmethoden untereinander – als Hinweis darauf, dass es sich nicht um lokale, sondern um systemische Veränderungen des Knochenstoffwechsels handelt.

Es wurden weiterhin signifikante Korrelationen einzelner QUS- und DXR-Parameter zu den Laborwerten festgestellt (Serum-Kalzium, Serum-Phosphat und Alkalische Phosphatase). Als paraklinische Marker der Knochenmineraldichte-Änderung oder des Osteoporose- und Frakturrisikos waren sie dennoch nicht geeignet, da zu große Schwankungen der Messwerte und Korrelationen bestanden. Die Laborwerte der Patienten ergaben teilweise Hinweise für einen sekundären Parahyperthyreoidismus – auf eine ausreichende Substitution von Kalzium und Vitamin-D sollte daher bei KMT- und PBSCT-Patienten geachtet werden (Becher 2001). Die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten (z. B. Risedronat, Etidronat) für zwei bis drei Jahre wird in mehreren Studien empfohlen (Tauchmanova et al. 2007, Mittermayer et al. 2003, Ebeling et al 1999).

Außerdem bestand infolge der Therapie ein erhöhtes Frakturrisiko: um pathologischen Frakturen vorzubeugen, sollten bei den KMT- und PBSCT-Patienten bis zur Normalisierung der Knochenmineraldichte körperliche Dauer- oder Spitzenbelastungen vermieden und eine adäquate physiotherapeutische Behandlung über mehrere Monate bis Jahre angestrebt werden.

Insgesamt wurde ein komplexes Spektrum an Einflussfaktoren nachgewiesen: so bestanden teils tendenzielle, teils signifikante Korrelationen der QUS- und DXR-Parameter zu Geschlecht, Lebensalter und Knochenalter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI, der Immobilisationsdauer sowie der Corticoidtherapie-Dauer. Keinen statistisch fassbaren Einfluss hatten die Erkrankungsart (maligne / nicht maligne) und Erkrankungsdauer, die Gabe von Kontrazeptiva, Kalziumpräparaten, Progynova, Bondronat und Decostriol.

Zusammenfassend sind die Veränderungen der QUS- und DXR-Knochenparameter bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Grunderkrankungen unter Therapie als multifaktorielles Geschehen zu betrachten, wie auch andere Studien bestätigen (Tauchmanova et al. 2007, Athanassiadou et al. 2006, Kluge et al. 2005, Merilees et al. 2000, Sabatier et al. 1996). Für Verlaufskontrollen der Knochenparameter nach KMT und PBSCT sind insbesondere die QUS-Messungen am Kalkaneus geeignet.

8 Literatur

- Adler CP. 1998. Normale Histologie des Knochens. In: Thomas C, Hrsg. Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 367-369.
- Arabi A, Nabulsi M, Maalouf J, Choucair M, Khalife H, Vieth R, Fuleihan GEH. 2004. Bone Mineral density by age, gender, pubertal stages and socioeconomic status in healthy Lebanese children and adolescents. *Bone*, 35:1169-1179.
- Athanassiadou F, Tragiannidis A, Roussio I, Katsos G, Sidi V, Papageorgiou T, Papastergiou C, Tsitouridis I, Koliousskas D. 2006. Bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr*, 48(2):101-104.
- Balli M. 2000. Steroide, biochemische Knochenmarker, Knochenmineraldichte und Histomorphometrie bei männlichen Osteoporosepatienten [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität.
- Baroncelli, GI. 2008. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children: Technical Characteristics, Performance, and Clinical Application. *Pediatric Research*, 63(3):220-228
- Bartl R. 2004. Osteoporose: Prävention Diagnostik Therapie. 2. Aufl. Stuttgart; New York Thieme.
- Baxter-Jones ADG, Mirwald RL, McKai HA, Bailey DA. 2003. A longitudinal analysis of sex differences in bone mineral accrual in healthy 8-19-year-old boys and girls. *Analysis of Human Biology*, 30(2):160-175.
- Becher B. 2001. Grundlegendes zur Osteoporose und der Bedeutung von Kalzium, Vitamin D und K in Prophylaxe und Therapie. *EHK*, 19:648-654.
- Berthold LD, Haras G, Mann M, Alzen G. 2006. Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass. *Rofo*, 178(12):1235-1242.

- Black DM, Palermo L, Sørensen T, Jørgensen JT, Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR. (2001): A Normative Reference Database Study for Pronosco X-posure System. *Journal of Clinical Densitometry*, 4(1):5-12.
- Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. 1994. Peak Bone Mass. *Osteoporosis International*, Suppl., 1:7–13.
- Bortz J. 2005. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin.
- Böttcher J, Pfeil A, Teufl F, Petrovitch A, Lehmann G, Kramer A, Mentzel HJ, Hansch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA. 2005. Influence of body constitution on bone mineral density measured by digital radiogrammetry. *Rofo*, 177(2):197-203.
- Böttcher J, Pfeil A, Mentzel H, Kramer A, Schäfer ML, Lehmann G, Eidner T, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA. 2006a. Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital X-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. *Calcif Tissue Int*, 78(1):25-34.
- Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Petrovitch A, Seidl BE, Mentzel HJ, Lehmann G, Malich A, Heyne JP, Hein G, Wolf G, Kaiser WA. 2006b. Normative data for digital X-ray radiogrammetry from a female and male German cohort. *J Clin Densitom*, 9(3):341-50
- Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners Chr. 1998. Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs. *Phys. Med. Biol.*, 43:2279-2294.
- Braun J, Buttgerit F, Felsenberg D, Sieper J. 2001. Pathogenese und Therapie der Steroid-induzierten Osteoporose. *Z. Rheumatologie*, 60:100-103.
- Buchs N, Helg C, Collao C, Chapuis B, Slosman D, Bonjour JP, Rizzoli R. 2001. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss. *Osteoporos Int.*, 12(10): 880-886.

- Chen T, Chen P-J, Fung SC., Lin C-J., Yao WJ. 2004. Quantitative assessment of osteoporosis from the tibial shaft by ultrasound techniques. *Medical Engineering and Physics*, 26:141- 145.
- Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. 1997. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res*, 12:1075-82.
- Chesnut IC, Rosen C. 2001. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *Journal of bone and mineral research*, 16(12):2163-2172.
- Daniels MW, Wilson DM, Paguntalan HG, Hoffman AR, Bachrach LK. 2003. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation*, 76(4):673-678.
- Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW. 2005. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child*, 90:373-378.
- Day H. 2004. Preventing bone fractures in immobile children. *Paediatr Nurs.*, 16(2):31-33.
- Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. 2004. *Physiologie*. 4. Auflage. Stuttgart, Jena, München: Urban und Fischer.
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und Bundesverband der Ärzte für Orthopädie, Hrsg. Leitlinien der Orthopädie - AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/034. 2. Auflage. Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
- Deutsche Sporthochschule Köln. 2006. Bewegungstherapie hilft auch nach einer Knochenmarktransplantation. Zentrum für Gesundheit - Newsletter 03.
- Dietrich St. 2007. Die Auswirkungen der Anorexia nervosa auf die Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie (QUS) am Os calcaneus [Dissertation] Universität Marburg.
- Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. 1999. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Mineral Res*, 14(3):342-350.

- Felsenberg D, Gowin W. 1999. Knochenmineraldichtemessung mit Zwei-Spektren- Methoden. Radiologe, 39(3):186-193.
- Frieling I, Kruse HP. 1996. Die Osteoporose des Mannes. Ursachen und Risikofaktoren. Osteologie. 5 (1). Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber Bern.
- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. 2000. Can the WHO Criteria for Diagnosing Osteoporosis be Applied to Calcaneal Quantitative Ultrasound? Osteoporosis International, 11:321-330.
- Führer M, Bender-Götze C. 2007. Blutstammzelltransplantation. In: Reinhardt D, Hrsg. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2024-2032.
- Genant H, Cooper C, Poor G, Reid I. 1999. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporosis international, 10:259-264.
- Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) RKI Saarbrücken. 2006. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 103.
- Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. 1990. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children. Correlations with growth parameters. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70:1130.
- Glüer CC, Barkmann R, Heller M. 1999. Quantitativer Ultraschall. Der Radiologe; 39:213-221.
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). 2007. Rehabilitation in der pädiatrischen Onkologie – Fachbezogene Leitlinie. Zitiert nach: http://kinderkrebsinfo.de/.../Leitlinie1_ger.pdf.
- Greulich W, Pyle S. 1959. Radiographic Atlas of the Development of the Hand and Wrist. Stanford: Stanford University Press.

- Hans D, Srivastav SK, Singal C, Barkmann R, Njeh CF, Kantorovich E, Glüer CC, Genant HK. 1999. Does Combining the Result from Multiple Bone Sites Measured by a New Quantitative Ultrasound Device Improve Discrimination of Hip Fracture? *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(4):644-651.
- Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. 2000. Peak Bone Mass. *Osteoporosis International*, (12)11:985-1009.
- Heilmann P, Soballa T, Wüster C, Ziegler R. 1998. Diagnostik der Osteoporose: Desitometrie versus Ultraschall. *J. Menopause*, 2:17-21.
- Hermann WH. 2005. Stellenwert der Knochenmineraldichtemessverfahren Dual-X-ray-Absorptiometrie (DXA) und Quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]. WB Lauferweiler Verlag Wettenberg, 23.
- Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R. 2003. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*, 85(2):231-7.
- Ikeda Y, Iki M. 2004. Precision control and seasonal variations in Quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22:588-593.
- Joss E. 1980. Wachstum und Entwicklung gesunder Kinder. In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR, Hrsg. *Pädiatrie in Praxis und Klinik*. Bd. II. 1. Aufl. Stuttgart-New-York: Fischer-Verlag, 14.11.
- Jørgensen JT, Andersen PB, Røsholm A, Hannover Bjarnason N. 2000. Digital Xray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clinical Physiology*, 20(5): 330-335.
- Kaatsch P, Spix J. 2004. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2004 (1980–2003). (Jahresbericht 2004 (1980–2003) des Deutschen Kinderkrebsregisters). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, www.kinderkrebsregister.de.

- Kalender WA. 2005. Computed Tomography - Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications. 2. Aufl. Erlangen: Publicis Corporate Publishing.
- Kananen K, Volin L, Tähtelä R, Laitinen K, Ruutu T, Välimäki MJ. 2002. Recovery of bone mass and normalization of bone turnover in long-term survivors of allogenic bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation, 29(1):33-39.
- Kann PH. 2001. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchung des Knochens. Orthopäde, 30:437-443.
- Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lustig RH, Rivera GK, Pui CH, Hudson MM. 2001. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. Leukemia, 15(5):728-34.
- Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. 2001. Radiologie. 2. erweit. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag: 31-243.
- Kluge G, Borte M, Richter Th, Uhlig H, Borte G. 2005. Osteodensitometrie der LWS bei Kindern und Jugendlichen: Indikationen und Ergebnisse 1997-2004. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin vom 8. – 9. April in Leipzig. Kinder- und Jugendmedizin 2: 19.
- Langenbeck U. 2005. Erb- und Umweltfaktoren in der Entstehung der Osteoporose. Deutsches Ärzteblatt, 102(10): B555-B562.
- Laskey MA. 1996. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Body Composition. Nutrition 12:45-51.
- Leonard MB, Shult J, Elliot DM, Stallings VA, Zemel BS. 2004. Interpretation of whole body dual X-ray absorption measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography, Bone 34:1044-1052.
- Lettgen B, Neudorf U, Hosse R, Peters S, Reiners C. 1996. Bone density in children and adolescents with rheumatic diseases. Preliminary results of selective measurement of trabecular and cortical bone using peripheral computerized tomography. Klin Padiatr, 208(3):114-117.

- Levasseur R, Guardier- Souquires G, Marcelli C, Sabatier JP. 2003. The absorptiometry T-score : influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. *Joint Bone Spine*, 70:604- 608.
- Lill H, Hepp P, Gowin W, Oestmann JW, Korner J, Haas NP, Josten C, Duda GN. 2002. Alters- und geschlechtsabhängige Knochenmineraldichteverteilung und mechanische Eigenschaften des proximalen Humerus. *RoFo*, 174:1544-1550.
- Magarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, Schultz C, Nordin BEC, Cockington RA. 1999. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche *Acta Paediatrica*, 88(2):139–146.
- Malich A. 2000. Untersuchungen zur Knochenmineralisation bei asthmakranken Kindern - ein Beitrag zum Problem atopiebedingter Wachstumsstörungen [Dissertation]. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität.
- Malich A, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, Sauner D, Böttcher J, Petrovitch A, Behrendt W, Kaiser WA. 2003a. Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *Journal of Clinical Densitometry*, 6(2):103-112.
- Malich A, Mainz J, John S, Vogt S, Beyermann H, Mentzel HJ, Wünsche K, Zintl F, Kaiser W-A. 2003b. Erste Ergebnisse der ultraschallbasierten Bestimmung der Schallabsorption und Schallgeschwindigkeit bei Kindern mit Asthma bronchiale. *Fortschr Röntgenstr*, 175:366-373.
- Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. 1989. Performance evaluation of a dual X-ray bone densitometer. *Calcified Tissue International*, (44)3:228-232.
- Mentzel HJ, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R, Misselwitz J, Kaiser WA. 2005a. Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Radiol*, 35(5):489-94.
- Mentzel HJ, Wünsche K, Malich A, Böttcher J, Vogt S, Kaiser WA. 2005b. The effect of sports activities in children and adolescents on the calcaneus--an investigation with quantitative ultrasound. *Rofo*, 177(4):524-529

- Mentzel HJ, Mainz J, Schäfer M, Malich A, Boettcher J, Kaiser WA. 2006. Peripheral bone status in children with asthma evaluated by digital x-ray radiogrammetry. The Internet Journal of Radiology, 5(1).
- Mentzel HJ, Malich A, Kunze C, Kramer A, Pfeil A, Böttcher J, Spielmann RP, Kaiser W A. 2007. Digitale Radiogrammetrie (DXR) Referenzwerte der Knochenmineraldichte für Kinder und Jugendliche. Monatsschrift Kinderheilkunde, 155(1):16-22.
- Merrilees MJ, Smart EJ, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Hooke E, March RL, Maguire P. 2000. Effects of dairy food supplements on bone mineral density in teenage girls. Eur. J. Nutr, 39:256-262.
- Mittermayer V, Müller VE, Albert J, Allolio B, Blind E, Böhning W, Daniezik S, Drher R, Eidner T, Hein G, Müller MJ, Reinshagen M, Raspe H. 2003. DVO-Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose. In: Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften, Hrsg. Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose. Osteologie, 12:53-137.
- Mohr A, Barkmann R, Mohr C, Romer FW, Schmidt C, Heller M, Glüer CC. 2004. Quantitativer Ultraschall zur Osteoporosediagnostik. RoFo, 176:610-617.
- Moyad MA. 2003. Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigators, 21:375- 379.
- Moyer-Mileur L., Xie B, Ball S, Bainbridge C, Stadler D, Jee W. 2001. Predictors of Bone Mass by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Early Adolescent Girls . Journal of Clinical Densitometry, 4(4):313 – 323.
- Ontell FK, Ivanovic M, Ablin DS, Barlow TW. 1996. Bone age in children of diverse ethnicity. Am J Roentgenol, 167:1395–1398.
- Pietrobelli A, Wang Z, Forimica C, Heymsfield SB. 1998. Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. Am. J. Phys., 274:808-816.

- Pollähne W, Minne HW. 2001. Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 44:32-36.
- Prevrhal S, Genant HK. 1999. Quantitative Computertomographie. Radiologe, 39:194-202.
- Resch H, Bernecker P. 2004. Parameter für Knochenneubildung und Knochenabbau. Rheuma Plus, 3 (4).
- Renz-Polster H, Braun J, Hrsg. 2001. Basislehrbuch Innere Medizin. 2 Auflage. München, Jena: Urban u. Fischer-Verlag, 573-581 u. 731-734.
- Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, Delavenne J, Denis AY. 1996. Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A Study in 574 Healthy Females 10-24 Years of Age. Osteoporosis International, 6:141-48.
- Sala A, Talsma D, Webber C, Posgate S, Atkinson S, Barr R. 2007. Bone mineral status after treatment of malignant lymphoma in childhood and adolescence. Eur J Cancer Care, 16(4):373-9.
- Sato T, Yamamoto H, Sawada N, Nashiki K, Tsuji M, Nikawa T, Arai H, Morita K, Taketani Y, Takeda E. 2006. Immobilization decreases duodenal calcium absorption through a 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent pathway. Journal of Bone Mineral Metabolism, 24(4):291-299.
- Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K, Hrsg. 1997. Anatomie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 65-70 u. 133-138.
- Schmidt H. 2007. Kleinwuchs/Großwuchs. In: Reinhardt D, Hrsg. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 83-90.
- Schneider P., Reiners Chr. 1998. Quantitative Bestimmung der Knochenmasse: heutiger Stand und Fallstricke der Methoden, Med. Welt, 49:157-163

- Scholz, AM, Soffner P, Litmann NE, Peschke W, Förster M. 2002. Genauigkeit der Dual-energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) zur Ermittlung der Schlachtkörperzusammensetzung von Schweinehälften anhand der EU-Referenzzerlegung. *Züchtungskunde*, 74:376-391.
- Schönau E, Fricke O. 2006. Muskel und Knochen – eine funktionelle Einheit: Paradigmenwechsel bei Skelettuntersuchungen von Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl*, 103(50):A-3414
- Schulte C., Beelen D.W., Schaefer U.W., Mann K. 2000. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos. Int.*, 11(4):344-353.
- Seibel MJ, Raue F. 1993. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik. *Endokrinologie-Informationen*, 17:18-21.
- Stratakis CA. 2006. Cortisol and growth hormone: clinical implications of a complex, dynamic relationship. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 3 Suppl 2:333-338.
- Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I. 1998. Comparison of Quantitative Ultrasound Measurements in Calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11-16 years. *Osteoporosis International*, 8:410-417.
- Tauchmanova L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C. 2007. Review: Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(12):4536-4545.
- Tuchscherer D. 2007. Evaluierung von Knochenmineraldichtemessverfahren bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Glüer C, Adams JE, van Kuijk C. 2003. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol*, 13:700-710.

- van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beek RD, Hop WC, van Kuijk C. 2004. Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int*, 74(4):342-50.
- Välimäki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Laitien K, Mäkelä P, Keto P, Ruutu T. 1999. A prospective study of bone loss and turnover after allogenic bone marrow transplantation: effect of Kalzium supplementation with or without calcitonin. *Bone marrow Transplant*, 23(4):355-361.
- Ward LM. 2005. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res.*, 64(5):209-221.
- Weineck J. 2000. *Optimales Training*. Erlangen: Spitta-Verlag.
- WHO. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843.
- Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA. 2000. Ultrasound Bone Densitometrie of the Os Calcis in Children and Adolescents. *Calcified Tissue International*, 67:349-355.
- Zadik Z, Price D, Diamond G. 2003. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporosis International*, 14:857-862.
- Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez-Figuera ML. 1995. ML Bone Mass in Children: Normative Values for the 2-20 Year-Old Population. *Bone*, 16 (Suppl):393-399.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung kindlicher Tumoren	10
Abbildung 2: Aufbau des Knochens.....	12
Abbildung 3: Knochenumbau.....	13
Abbildung 4: Am Kalziumstoffwechsel beteiligte Organe und Hormone.....	14
Abbildung 5: Diagnoseverteilung der Patienten mit akuter Leukämie	26
Abbildung 6: Stammzelltransplantation der Leukämie-Patienten	26
Abbildung 7: Patienten mit anderen malignen Grunderkrankungen	27
Abbildung 8: Patienten mit Stammzelltransplantation	28
Abbildung 9a,b: Sahara-Bone-Densitometer	29
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Messung an der Tibia	31
Abbildung 11: Pronosco X-posure System	32
Abbildung 12: QUS-BUA Kalkaneus im Zeitverlauf	70
Abbildung 13: QUS-SOS Kalkaneus im Zeitverlauf.....	70
Abbildung 14: QUS-BUA Kalkaneus Z-Scores im Zeitverlauf	71
Abbildung 15: QUS-SOS Kalkaneus Z-Scores im Zeitverlauf	71
Abbildung 16: QUS-SOS Radius/Tibia im Zeitverlauf.....	72
Abbildung 17: QUS-SOS Radius/Tibia Z-Scores im Zeitverlauf	73
Abbildung 18: DXR-Parameter im Zeitverlauf (BMD, CD, MI)	74
Abbildung 19: DXR-Parameter im Zeitverlauf (PI).....	74
Abbildung 20: DXR-Z-Scores im Zeitverlauf.....	75
Abbildung 21: Differenz der QUS- und DXR Z-Scores	77
Abbildung 22: QUS- und DXR Z-Scores als Osteoporosemarker (WHO-Kriterien)	78
Abbildung 23: QUS Z-Scores als Osteoporosemarker (Kriterien nach Frost et. al (2000))	79

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grunddaten des Patientenkollektives	24
Tabelle 2: Zusammenfassung der untersuchten Knochenparameter	34
Tabelle 3: Lebensalter und Knochenalter der Patienten.....	36
Tabelle 4: Abweichung des Knochenalters vom Lebensalter bei Therapiebeginn	36
Tabelle 5: Konditionierungstherapie	37
Tabelle 6: Corticoidtherapie vor der Transplantation.....	38
Tabelle 7: Medikation mit Wirkung auf den Knochenstoffwechsel.....	38
Tabelle 8: medikamentöse Kontrazeption	39
Tabelle 9: Immobilisationsdauer	40
Tabelle 10: Erkrankungsdauer.....	40
Tabelle 11: Fisher‘ s Exact Test: Laborwerte Malignom- vs. Nicht-Malignom-Patienten...	41
Tabelle 12: Zeitpunkte der QUS Messungen am Kalkaneus.....	42
Tabelle 13: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus.....	42
Tabelle 14: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Body-Mass-Index Z-Score	43
Tabelle 15: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z-Score	43
Tabelle 16: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhen Z-Score	43
Tabelle 17: Ergebnisse QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z-Score	44
Tabelle 18: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus.....	44
Tabelle 19: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Body-Mass-Index Z-Score	44
Tabelle 20: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z-Score	45
Tabelle 21: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhen Z-Score	45
Tabelle 22: Ergebnisse QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z-Score	45
Tabelle 23: Korrelation der QUS-Kalkaneus-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	46
Tabelle 24: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Geschlecht.....	47
Tabelle 25: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Erkrankungsart	48
Tabelle 26: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Erkrankungsdauer.....	48

Tabelle 27: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Immobilisationsdauer	49
Tabelle 28: Korrelation der QUS-Kalkaneus-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation	50
Tabelle 29: T-Test QUS-Kalkaneus-Parameter - Medikation	51
Tabelle 30: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z-Scores - Kalzium.....	52
Tabelle 31: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z Scores - Phosphat.....	52
Tabelle 32: ANOVA-Test QUS-Kalkaneus Z-Scores - Alkalische Phosphatase	52
Tabelle 33: Zeitpunkte der QUS Messungen an Radius/Tibia.....	53
Tabelle 34: Ergebnisse QUS-SOS Radius	53
Tabelle 35: Ergebnisse QUS-SOS Radius Lebensalter Z-Score.....	54
Tabelle 36: Ergebnisse QUS-SOS Tibia.....	54
Tabelle 37: Ergebnisse QUS-SOS Tibia Lebensalter Z-Score	54
Tabelle 38: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	55
Tabelle 39: T-Test QUS-Radius/Tibia-Parameter - Geschlecht	55
Tabelle 40: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Erkrankungsart	56
Tabelle 41: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Erkrankungsdauer	56
Tabelle 42: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Immobilisationsdauer	57
Tabelle 43: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation	57
Tabelle 44: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Medikation	57
Tabelle 45: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Kalzium.....	58
Tabelle 46: T-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Phosphat.....	58
Tabelle 47: ANOVA-Test QUS-Radius/Tibia Z-Scores - Alkalische Phosphatase	58
Tabelle 48: Zeitpunkte der DXR-Messungen.....	59
Tabelle 49: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density.....	59
Tabelle 50: Ergebnisse DXR Kortikale Dicke	60
Tabelle 51: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index.....	60
Tabelle 52: Ergebnisse DXR Porositäts-Index	60

Tabelle 53: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density Lebensalter Z-Score	61
Tabelle 54: Ergebnisse DXR Bone-Mineral-Density Knochenalter Z-Score	61
Tabelle 55: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index Lebensalter Z-Score	61
Tabelle 56: Ergebnisse DXR Metakarpal-Index Knochenalter Z-Score	62
Tabelle 57: Korrelation der DXR-Parameter zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI	62
Tabelle 58: T-Test DXR Z-Scores - Geschlecht	63
Tabelle 59: T-Test DXR Z-Scores - Erkrankungsart	63
Tabelle 60: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Erkrankungsdauer	64
Tabelle 61: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Immobilisationsdauer	64
Tabelle 62: Korrelation der DXR-Parameter zur Corticoidtherapie vor Transplantation	65
Tabelle 63: T-Test DXR Z-Scores - Medikation	65
Tabelle 64: ANOVA-Test DXR Z-Scores -Kalzium	66
Tabelle 65: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Phosphat	66
Tabelle 66: ANOVA-Test DXR Z-Scores - Alkalische Phosphatase	66
Tabelle 67: Deskriptive Statistik der Messzeitpunkte t1 und t2	76
Tabelle 68: Referenzbereiche der Laborparameter	109
Tabelle 69: Laborwerte der Patienten mit Malignom	109
Tabelle 70: Laborwerte der Patienten ohne Malignom	110
Tabelle 71: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Geschlecht)	110
Tabelle 72: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Erkrankungsart)	111
Tabelle 73: QUS-Kalkaneus-Z-Scores (Erkrankungsdauer in Gruppen)	112
Tabelle 74: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Immobilisationsdauer in Gruppen)	113
Tabelle 75: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Medikation)	114
Tabelle 76: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Kalzium)	115
Tabelle 77: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Phosphat)	116
Tabelle 78: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Alkalische Phosphatase)	117
Tabelle 79: QUS-Radius/Tibia Z-Scores (Geschlecht)	117

Tabelle 80: QUS-Radius/Tibia (Erkrankungsart)	118
Tabelle 81: QUS Radius/Tibia (Erkrankungsdauer in Gruppen).....	118
Tabelle 82: QUS Radius/Tibia (Immobilisationsdauer in Gruppen)	118
Tabelle 83: QUS Radius/Tibia (Medikation)	119
Tabelle 84: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Kalzium)	119
Tabelle 85: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Phosphat).....	119
Tabelle 86: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Alkalische Phosphatase).....	119
Tabelle 87: DXR Z-Scores (Geschlecht)	120
Tabelle 88: DXR Z-Scores (Erkrankungsart)	120
Tabelle 89: DXR Z-Scores (Erkrankungsdauer in Gruppen)	121
Tabelle 90: DXR Z-Scores (Immobilisationsdauer in Gruppen).....	121
Tabelle 91: DXR Z-Scores (Medikation)	122
Tabelle 92: DXR Z-Scores (Laborwerte – Kalzium).....	122
Tabelle 93: DXR Z-Scores (Laborwerte – Phosphat)	123
Tabelle 94: DXR Z-Scores (Laborwerte – Alkalische Phosphatase)	123
Tabelle 95: Differenz der Knochenparameter Z-Scores (nach Mittelwertabweichung) ...	124
Tabelle 96: Differenz der Knochenparameter-Messwerte	125
Tabelle 97: Korrelation der Knochenparameter-Differenzen zu klinischen/paraklinischen Parametern (1).....	125
Tabelle 98: Korrelation der Knochenparameter-Differenzen zu klinischen/paraklinischen Parametern (2).....	126
Tabelle 99: Korrelation der QUS-Kalkaneus Parameter (1)	127
Tabelle 100: Korrelation der QUS-Kalkaneus Parameter (2)	128
Tabelle 101: Korrelation der DXR-Parameter	129
Tabelle 102: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter	130
Tabelle 103: Korrelation der QUS-Kalkaneus- und QUS-Radius/Tibia-Parameter	131
Tabelle 104: Korrelation der QUS-Kalkaneus- und DXR-Parameter	132
Tabelle 105: Korrelation der QUS-Radius/Tibia- und DXR-Parameter.....	133
Tabelle 106: T-Test Medikation	134

11 Anhang

Referenzwerte des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Jena (Tabelle 68).

Tabelle 68: Referenzbereiche der Laborparameter

Kalzium in mmol/l

Alter in Jahren	Referenzbereich von	bis
1-3	2,17	2,44
3-9	2,19	2,51
9-11	2,22	2,51
11-13	2,19	2,64
13-15	2,29	2,66
15-18	2,20	2,8
über 18	2,22	2,65

Phosphat in mmol/l

Alter in Jahren	Referenzbereich von	bis
1-3	0,92	1,87
3-6	0,97	1,72
6-9	0,87	1,67
9-12	0,97	1,77
12-15	0,87	1,57
15-18	0,77	1,52
über 18	0,76	1,37

Alkalische Phosphatase in $\mu\text{mol/l/s}$

Alter in Jahren	weiblich	männlich
1-3	< 5,28	< 5,57
3-6	< 4,95	< 5,15
6-9	< 5,42	< 5,25
9-12	< 5,53	< 6,03
12-15	< 2,7	< 6,5
15-18	< 2,0	< 2,85
über 18	< 2,0	< 2,0

Tabelle 69: Laborwerte der Patienten mit Malignom

	Normal		Erniedigt		Erhöht		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Kalzium	28	84,8	5	15,1	0	0	33	100
Phosphat	25	73,5	0	0	9	26,5	34	100
AP	26	78,8	0	0	7	21,2	33	100

(N: Anzahl der Messwerte, AP: Alkalische Phosphatase)

Tabelle 70: Laborwerte der Patienten ohne Malignom

	Normal		Erniedigt		Erhöht		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Kalzium	4	80,0	0	0	1	20,0	5	100
Phospat	5	100,0	0	0	0	0	5	100
AP	4	80,0	0	0	1	20,0	5	100

(N: Anzahl der Messwerte, AP: Alkalische Phosphatase)

Tabelle 71: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Geschlecht)

	Geschlecht	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	männlich	20	-,98	1,24
	weiblich	19	-,48	1,08
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	männlich	19	-,94	1,22
	weiblich	14	-,72	1,19
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	männlich	20	-,82	1,22
	weiblich	19	-,22	1,39
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	männlich	20	-,60	1,62
	weiblich	19	-,59	1,24
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	männlich	20	-1,14	1,80
	weiblich	19	-,83	1,05
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	männlich	19	-1,04	1,84
	weiblich	14	-,88	1,33
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	männlich	19	-1,09	1,84
	weiblich	19	-,99	1,33
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	männlich	18	-,61	2,61
	weiblich	19	-1,00	1,24

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 72: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Erkrankungsart)

Ohne maligne Erkrankung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	4	-3,16	,01	-1,12	1,43
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	4	-2,70	,54	-1,41	1,44
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	4	-3,12	1,06	-,64	1,69
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	4	-3,53	,95	-1,32	1,81
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	4	-4,07	,59	-1,43	2,13
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	4	-4,07	,12	-1,81	1,85
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	4	-4,20	,13	-1,71	2,06
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	4	-4,20	,22	-1,67	2,06
Mit maligner Erkrankung	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	34	-2,60	1,94	-,68	1,15
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	28	-2,88	1,38	-,74	1,14
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	34	-2,52	2,42	-,51	1,29
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	34	-2,50	3,24	-,49	1,36
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	34	-3,40	2,57	-,92	1,38
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	28	-3,32	2,70	-,83	1,57
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	34	-3,20	2,76	-,97	1,54
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	33	-3,20	6,79	-,71	2,00

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 73: QUS-Kalkaneus-Z-Scores (Erkrankungsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	1	14	-,41	1,14
	2	13	-1,30	1,22
	3	10	-,32	,88
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	1	12	-,75	1,15
	2	10	-1,33	1,32
	3	9	-,45	1,08
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1	14	-,19	1,46
	2	13	-1,16	1,34
	3	10	-,14	,90
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1	14	-,29	1,23
	2	13	-1,16	1,78
	3	10	-,20	1,12
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	1	14	-,36	1,11
	2	13	-1,56	1,73
	3	10	-,94	1,33
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	1	12	-,21	1,52
	2	10	-1,65	1,86
	3	9	-,98	1,14
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	1	14	-,44	1,62
	2	13	-1,68	1,72
	3	9	-,94	1,12
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	1	13	-,25	1,41
	2	13	-1,16	2,92
	3	9	-,92	1,10

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 74: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Immobilisationsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	1	11	-,85	1,09
	2	9	-,94	1,14
	3	10	-,79	1,34
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	1	7	-,84	1,59
	2	8	-1,13	,79
	3	9	-1,03	1,13
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1	11	-,42	1,40
	2	9	-,74	1,31
	3	10	-,82	1,46
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1	11	-,43	1,31
	2	9	-,93	1,21
	3	10	-,52	1,96
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	1	11	-1,13	1,35
	2	9	-,81	1,74
	3	10	-1,06	1,36
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	1	7	-1,30	1,44
	2	8	-,12	1,71
	3	9	-1,30	1,48
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	1	10	-1,22	1,38
	2	9	-,59	1,88
	3	10	-1,30	1,50
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	1	9	-1,02	1,18
	2	9	-,55	1,93
	3	10	-,58	2,91

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 75: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Medikation)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Knochen-anabole Medikamente					
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	2	-,35	,45	,05	,56
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	2	,06	,65	,35	,42
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	2	-,13	-,04	-,09	,06
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	2	-,06	,10	,02	,11
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	2	-1,56	-,67	-1,12	,63
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	2	-1,40	-,71	-1,06	,49
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	2	-1,10	-,64	-,87	,33
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	2	-1,13	-,68	-,91	,32
Knochen-katabole Medikamente					
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	10	-3,18	1,23	-,55	1,47
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	8	-2,71	1,22	-,80	1,72
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	10	-3,13	1,42	-,26	1,55
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	10	-3,52	1,22	-,78	1,53
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	10	-4,06	2,57	-,30	2,13
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	8	-4,06	2,70	,15	2,37
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	9	-4,22	2,76	,25	2,12
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	9	-4,20	2,84	,31	2,12

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 76: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Kalzium)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	0	20	-,86	1,01
	-1	4	,14	,19
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	0	14	-1,68	,87
	-1	4	-,11	1,87
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	0	20	-,86	1,18
	-1	4	1,54	,95
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	0	20	-1,20	,84
	-1	4	,85	,70
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	0	20	-1,27	,93
	-1	4	-,28	,39
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	0	10	-1,22	1,44
	-1	4	-1,51	1,52
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	0	20	-1,13	1,22
	-1	4	-1,47	1,70
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	0	20	-1,13	1,25
	-1	4	-1,28	1,27

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, -1: erniedrigt)

Tabelle 77: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Phosphat)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	0	20	-,56	1,02
	+1	8	-,83	1,16
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	0	16	-,61	1,16
	+1	7	-1,32	,99
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	0	20	-,44	1,09
	+1	8	-,70	1,64
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	0	20	-,38	1,31
	+1	8	-,66	1,52
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	0	20	-,70	1,45
	+1	8	-1,00	1,11
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	0	16	-,58	1,71
	+1	7	-1,23	1,28
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	0	20	-,74	1,65
	+1	8	-1,35	1,12
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	0	19	-,24	2,36
	+1	8	-1,31	1,06

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, +1: erhöht)

Tabelle 78: QUS-Kalkaneus Z-Scores (Laborwerte – Alkalische Phosphatase)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	0	24	-,60	,96
	+1	3	-,74	1,71
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	0	19	-,79	1,10
	+1	3	-,83	1,60
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	0	24	-,42	1,18
	+1	3	-,85	1,77
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	0	24	-,39	1,32
	+1	3	-,79	1,75
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	0	24	-,78	1,16
	+1	3	-,05	2,44
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	0	19	-,76	1,43
	+1	3	-,23	2,64
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	0	24	-,92	1,37
	+1	3	-,16	2,59
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	0	23	-,50	2,06
	+1	3	-,05	2,59

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, +1: erhöht)

Tabelle 79: QUS-Radius/Tibia Z-Scores (Geschlecht)

	Geschlecht	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	männlich	18	-1,04	,87
	weiblich	17	-,31	1,44
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	männlich	15	-,55	1,68
	weiblich	19	-,54	1,70

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 80: QUS-Radius/Tibia (Erkrankungsart)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Patienten ohne maligne Erkrankung					
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	4	-1,01	1,79	,37	1,10
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	3	-1,18	1,52	-,14	1,45
Patienten mit maligner Erkrankung					
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	30	-3,60	1,40	-,86	1,16
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	31	-4,00	2,70	-,58	1,70

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 81: QUS Radius/Tibia (Erkrankungsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	1	11	-,98	1,71
	2	11	-,34	,91
	3	9	-,49	1,01
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	1	13	-,68	1,84
	2	9	-,79	1,78
	3	10	-,17	1,61

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 82: QUS Radius/Tibia (Immobilisationsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	1	9	-,39	1,50
	2	10	-,48	1,18
	3	7	-,97	,95
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	1	8	-,51	2,23
	2	8	-,19	1,07
	3	9	-,78	1,76

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 83: QUS Radius/Tibia (Medikation)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Knochen-anabole Medikation					
SOS Radius Lebensalter Z	3	-2,20	,20	-,90	1,21
SOS Tibia Lebensalter Z	2	-4,00	-,30	-2,15	2,62
Knochen-katabole Medikation					
SOS Radius Lebensalter Z	10	-3,60	1,80	-,04	1,55
SOS Tibia Lebensalter Z	7	-2,50	2,70	,10	2,05

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 84: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Kalzium)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	0	19	,02	,82
	-1	2	-3,60	.
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	0	19	-,34	2,11
	-1	3	-1,40	1,56

Tabelle 85: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Phosphat)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	0	18	-,67	1,25
	+1	5	-1,24	,87
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	0	19	-,48	2,02
	+1	6	-1,18	1,05

Tabelle 86: QUS Radius/Tibia (Laborwerte – Alkalische Phosphatase)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	0	18	-,89	1,29
	+1	5	-,45	,72
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	0	21	-,27	1,70
	+1	3	-3,17	,91

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, +1: erhöht, -1: erniedrigt)

Tabelle 87: DXR Z-Scores (Geschlecht)

	Geschlecht	N	M [SD]	SD
DXR- BMD Lebensalter Z	männlich	17	-,52	1,59
	weiblich	17	-,51	1,09
DXR-BMD Knochenalter Z	männlich	16	-,40	1,14
	weiblich	16	-,65	,92
DXR-MCI Lebensalter Z	männlich	17	-,60	1,15
	weiblich	18	-,60	2,58
DXR-MCI Knochenalter Z	männlich	16	-,49	,85
	weiblich	16	-,16	1,39

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 88: DXR Z-Scores (Erkrankungsart)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Ohne maligne Erkrankung					
DXR-BMD Lebensalter Z	4	-2,13	,40	-,93	1,08
DXR-BMD Knochenalter Z	4	-2,13	,40	-,93	1,08
DXR-MCI Lebensalter Z	4	-1,47	2,10	-,10	1,57
DXR-MCI Knochenalter Z	4	-1,47	2,10	-,10	1,57
Mit maligner Erkrankung					
DXR-BMD Lebensalter Z	30	-3,90	1,50	-,46	1,38
DXR-BMD Knochenalter Z	28	-2,83	2,00	-,46	1,03
DXR-MCI Lebensalter Z	31	-9,20	2,48	-,66	2,05
DXR-MCI Knochenalter Z	28	-2,67	2,48	-,36	1,11

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 89: DXR Z-Scores (Erkrankungsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
DXR-BMD Lebensalter Z	1	11	-,09	1,49
	2	11	-1,00	1,46
	3	11	-,48	1,07
DXR-BMD Knochenalter Z	1	10	-,45	1,12
	2	11	-,66	1,24
	3	11	-,45	,77
DXR-MCI Lebensalter Z	1	12	-,54	3,16
	2	11	-,80	,91
	3	11	-,51	1,25
DXR-MCI Knochenalter Z	1	10	,26	1,50
	2	11	-,61	,59
	3	11	-,58	1,10

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 90: DXR Z-Scores (Immobilisationsdauer in Gruppen)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
DXR-BMD Knochenalter Z	1	8	-1,12	1,53
	2	8	,07	1,41
	3	10	-,73	1,13
DXR-BMD Knochenalter Z	1	8	-,38	1,42
	2	8	-,26	,66
	3	10	-,75	,82
DXR-MCI Lebensalter Z	1	8	-,80	1,36
	2	8	-,26	1,17
	3	11	-1,08	3,15
DXR-MCI Knochenalter Z	1	8	-,52	1,14
	2	8	-,27	1,08
	3	10	-,22	1,50

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 91: DXR Z-Scores (Medikation)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Knochen-anabole Medikamente					
DXR-BMD Lebensalter Z	3	-2,80	-,48	-1,89	1,24
DXR-BMD Knochenalter Z	2	-1,15	2,00	,43	2,23
DXR-MCI Lebensalter Z	3	-1,68	-1,14	-1,40	,27
DXR-MCI Knochenalter Z	2	-1,35	-,02	-,69	,94
Knochen-katabole Medikamente					
DXR-BMD Lebensalter Z	8	-1,35	1,28	,10	,90
DXR-BMD Knochenalter Z	8	-1,60	,40	-,31	,81
DXR-MCI Lebensalter Z	8	-1,54	2,10	,09	1,33
DXR-MCI Knochenalter Z	8	-1,54	2,10	-,14	1,32

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 92: DXR Z-Scores (Laborwerte – Kalzium)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
DXR-BMD Lebensalter Z	0	20	-,58	1,23
	-1	3	-,35	.
DXR-BMD Knochenalter Z	0	20	-,54	,95
	-1	3	-1,60	.
DXR-MCI Lebensalter Z	0	20	-,38	1,58
	-1	3	-,10	.
DXR-MCI Knochenalter Z	0	20	-,45	1,46
	-1	3	-,90	.

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, -1: erniedrigt)

Tabelle 93: DXR Z-Scores (Laborwerte – Phosphat)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
DXR-BMD Lebensalter Z	0	20	-,51	1,45
	+1	6	-,23	1,54
DXR-BMD Knochenalter Z	0	19	-,45	1,08
	+1	6	-,19	1,05
DXR-MCI Lebensalter Z	0	20	-,50	1,10
	+1	6	,10	1,81
DXR-MCI Knochenalter Z	0	19	-,45	,91
	+1	6	,13	1,40

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, +1: erhöht)

Tabelle 94: DXR Z-Scores (Laborwerte – Alkalische Phosphatase)

	Gruppe	N	M [SD]	SD
DXR-BMD Lebensalter Z	0	19	-,47	1,37
	+1	6	-,63	1,71
DXR-BMD Knochenalter Z	0	18	-,43	1,08
	+1	6	-,38	1,05
DXR-MCI Lebensalter Z	0	19	-,70	1,14
	+1	6	,02	1,84
DXR-MCI Knochenalter Z	0	18	-,63	1,04
	+1	6	,17	1,42

(N: Anzahl der Messwerte, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 0: normal, +1: erhöht)

Tabelle 95: Differenz der Knochenparameter Z-Scores (nach Mittelwertabweichung)

	N	Min [SD]	Max [SD]	M [SD]	SD
Δ QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z [SD]	21	-3,21	1,55	-0,65	1,08
Δ QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	21	-2,91	1,73	-0,65	1,09
Δ QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	21	-2,96	1,49	-0,62	0,94
Δ QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	18	-2,86	1,38	-0,53	0,99
Δ QUS-SOS Radius Lebensalter Z	5	-1,90	0,70	-0,32	1,04
Δ QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	22	-2,59	1,57	-0,16	0,86
Δ QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	22	-2,13	1,80	-0,15	0,78
Δ DXR-BMD Lebensalter Z	3	-0,85	1,45	-0,04	1,29
Δ QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	22	-1,41	2,08	-0,03	0,72
Δ DXR-BMD Knochenalter Z	3	-1,10	1,45	0,08	1,29
Δ DXR-MCI Knochenalter Z	3	-0,74	1,55	0,18	1,21
Δ QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	18	-0,51	1,93	0,21	0,60
Δ QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	9	-1,30	3,60	0,33	1,56
Δ DXR-MCI Lebensalter Z	3	-0,52	1,55	0,33	1,08

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 96: Differenz der Knochenparameter-Messwerte

	N	Min	Max	M	SD
Δ QUS-BUA Kalkaneus [dB/MHz]	24	-29,40	23,85	-2,37	11,11
Δ QUS-SOS Kalkaneus [m/s]	24	-70,00	31,40	-18,80	24,25
Δ QUS-SOS Tibia [m/s]	9	-125,00	300,00	36,56	132,47
Δ QUS-SOS Radius [m/s]	5	-75,00	59.827,00	11971,60	26752,03
Δ DXR-BMD [g/cm ²]	3	-0,01	0,05	0,02	0,03
Δ DXR-CD [cm]	3	0,00	0,02	0,01	0,01
Δ DXR-PI	0				

(N: Anzahl der Messwerte, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

Tabelle 97: Korrelation der Knochenparameter-Differenzen zu klinischen/paraklinischen Parametern (1)

Differenz der Knochenparameter-Werte t2-t1		Immobilisationsdauer [d]	Kalzium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	Alkalische Phosphatase [μ mol/l/s]
Δ QUS-BUA Kalkaneus [dB/MHz]	r	0,076	0,222	-0,146	0,380
	N	24	24	21	23
Δ QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z [SD]	r	-0,046	,451*	-0,214	0,336
	N	22	22	19	22
Δ QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z [SD]	r	-0,130	0,397	-0,266	,566**
	N	22	22	19	22
Δ QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z [SD]	r	-0,145	0,380	-0,227	0,383
	N	22	22	19	22
Δ QUS-BUA Kalkaneus BMI Z [SD]	r	-0,366	0,290	-0,432	,509*
	N	18	18	16	18
Δ QUS-SOS Kalkaneus [m/s]	r	-0,177	0,166	-0,156	,427*
	N	24	24	21	23
Δ QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z [SD]	r	-0,052	0,051	-0,254	0,383
	N	21	21	18	21
Δ QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z [SD]	r	-,064	,099	-,059	0,170
	N	21	21	18	21
Δ QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z [SD]	r	-0,087	0,069	-0,121	,470*
	N	21	21	18	21
Δ QUS-SOS Kalkaneus BMI Z [SD]	r	-0,169	0,081	-0,318	,500*
	N	18	18	16	18

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 98: Korrelation der Knochenparameter-Differenzen zu klinischen/paraklinischen Parametern (2)

Differenz der Knochenparameter-Werte t2-t1		Immobilisationsdauer [d]	Kalzium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	Alkalische Phosphatase [μmol/l/s]
Δ QUS-SOS Tibia [m/s]	r	0,111	0,127	-0,144	-0,233
	N	9	9	8	9
Δ QUS-SOS Tibia Lebensalter Z [SD]	r	0,160	0,025	-0,145	-0,325
	N	9	9	8	9
Δ QUS-SOS Radius [m/s]	r	-0,563	0,014	-0,749	-0,383
	N	5	5	5	5
Δ QUS-SOS Radius Lebensalter Z [SD]	r	0,361	0,409	0,559	0,425
	N	5	5	5	5
Δ DXR-BMD [g/cm ²]	r	-0,435	0,928	0,983	-0,845
	N	3	3	3	3
Δ DXR-MCI	r	-0,414	0,919	0,987	-0,857
	N	3	3	3	3
Δ DXR-CD [cm]	r	-0,438	0,929	0,982	-0,843
	N	3	3	3	3
Δ DXR-PI	r				
	N	0	0	0	0
Δ DXR-BMD Lebensalter Z [SD]	r	-0,211	0,815	,999*	-0,947
	N	3	3	3	3
Δ DXR-BMD Knochenalter Z [SD]	r	0,127	0,575	0,925	-1,000**
	N	3	3	3	3
Δ DXR-MCI Lebensalter Z [SD]	r	-0,033	0,698	0,974	-0,989
	N	3	3	3	3
Δ DXR-MCI Knochenalter Z [SD]	r	-0,074	0,727	0,982	-0,982
	N	3	3	3	3

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von p < 0,01 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von p < 0,05 2-seitig signifikant

Tabelle 99: Korrelation der QUS-Kalkaneus Parameter (1)

		QUS-BUA Kalkaneus	QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	QUS-BUA Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	QUS-SOS Kalkaneus	QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	QUS-SOS Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z
QUS-BUA Kalkaneus	r	1,000	,772**	,963**	,734**	,859**	,682**	,784**	,697**	,770**	,769**
	N	45	38	32	38	38	45	38	32	37	36
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	r	,772**	1,000	,835**	,957**	,921**	,665**	,704**	,769**	,609**	,610**
	N	38	38	32	38	38	38	38	32	37	36
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	r	,963**	,835**	1,000	,811**	,913**	,736**	,806**	,742**	,800**	,818**
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	31	31
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	r	,734**	,957**	,811**	1,000	,884**	,611**	,591**	,678**	,528*	,525*
	N	38	38	32	38	38	38	38	32	37	36
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	r	,859**	,921**	,913**	,884**	1,000	,716**	,751**	,816**	,725**	,716**
	N	38	38	32	38	38	38	38	32	37	36

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 100: Korrelation der QUS-Kalkaneus Parameter (2)

		QUS-BUA Kalkaneus	QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	QUS-BUA Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	QUS-SOS Kalkaneus	QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	QUS-SOS Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z
QUS-SOS Kalkaneus	r	,682**	,665**	,736**	,611**	,716**	1,000	,904**	,971**	,955**	,961**
	N	45	38	32	38	38	45	38	32	37	36
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	r	,784**	,704**	,806**	,591**	,751**	,904**	1,000	,893**	,927**	,952**
	N	38	38	32	38	38	38	38	32	37	36
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	r	,697**	,769**	,742**	,678**	,816**	,971**	,893**	1,000	,926**	,928**
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	31	31
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	r	,770**	,609**	,800**	,528*	,725**	,955**	,927**	,926**	1,000	,986**
	N	37	37	31	37	37	37	37	31	37	36
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	r	,769**	,610**	,818**	,525*	,716**	,961**	,952**	,928**	,986**	1,000
	N	36	36	31	36	36	36	36	31	36	36

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 101: Korrelation der DXR-Parameter

		DXR-BMD	DXR-MCI	DXR-CD	DXR-PI	DXR-BMD Lebensalter Z	DXR-BMD Knochenalter Z	DXR-MCI Lebensalter Z	DXR-MCI Knochenalter Z
DXR-BMD	r	1,000**	,852**	,987**	-,669**	,549**	,570**	,590**	,626**
	N	36	36	36	27	34	32	34	32
DXR-MCI	r	,852**	1,000**	,921**	-,638**	,439**	,421*	,785**	,822**
	N	36	36	36	27	34	32	34	32
DXR-CD	r	,987**	,921**	1,000**	-,680**	,522**	,535**	,653**	,693**
	N	36	36	36	27	34	32	34	32
DXR-PI	r	-,669**	-,638**	-,680**	1,000**	-,228	-,349	-,378	-,414*
	N	27	27	27	27	26	24	26	24
DXR-BMD Lebensalter Z	r	,549**	,439**	,522**	-,228	1,000**	,635**	,755**	,588**
	N	34	34	34	26	34	32	34	32
DXR-BMD Knochenalter Z	r	,570**	,421*	,535**	-,349	,635**	1,000**	,590**	,648**
	N	32	32	32	24	32	32	32	32
DXR-MCI Lebensalter Z	r	,590**	,785**	,653**	-,378	,755**	,590**	1,000**	,936**
	N	34	34	34	26	34	32	35	32
DXR-MCI Knochenalter Z	r	,626**	,822**	,693**	-,414*	,588**	,648**	,936**	1,000**
	N	32	32	32	24	32	32	32	32

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 102: Korrelation der QUS-Radius/Tibia-Parameter

		QUS-SOS Radius	QUS-SOS Radius Lebensalter Z	QUS-SOS Tibia	QUS-SOS Tibia Lebensalter Z
QUS-SOS Radius	r	1,000	,905**	,786*	0,643
	N	34	34	26	26
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	r	,905**	1,000	,893**	,786*
	N	34	34	26	26
QUS-SOS Tibia	r	,786*	,893**	1,000	,833**
	N	26	26	33	33
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	r	0,643	,786*	,833**	1,000
	N	26	26	33	33

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 103: Korrelation der QUS-Kalkaneus- und QUS-Radius/Tibia-Parameter

		QUS-BUA Kalkaneus	QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	QUS-BUA Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	QUS-SOS Kalkaneus	QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	QUS-SOS Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z
QUS-SOS Radius	r	0,619	0,381	0,100	0,357	0,548	0,500	0,429	0,800	0,429	0,429
	N	32	29	23	29	29	32	29	23	28	27
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	r	0,381	0,548	-0,300	0,452	0,405	0,214	0,071	0,600	0,071	0,071
	N	32	29	23	29	29	32	29	23	28	27
QUS-SOS Tibia	r	,762*	,714*	0,100	0,643	,786*	0,750	0,643	0,800	0,750	0,643
	N	33	30	24	30	30	33	30	24	30	29
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	r	0,619	,857**	0,100	,714*	,881**	,786*	0,643	0,800	,786*	0,643
	N	33	30	24	30	30	33	30	24	30	29

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 104: Korrelation der QUS-Kalkaneus- und DXR-Parameter

		QUS-BUA Kalkaneus	QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	QUS-BUA Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-BUA Kalkaneus Körper- höhe Z	QUS-SOS Kalkaneus	QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	QUS-SOS Kalkaneus Körper- gewicht Z	QUS-SOS Kalkaneus Körper- höhe Z
DXR-BMD	r	,553**	,201	,479*	,208	,266	,314	,263	,494*	,484**	,420*
	N	35	30	25	30	30	35	30	25	30	29
DXR-MCI	r	,459**	,189	,426*	,211	,261	,332	,242	,440*	,415*	,324
	N	35	30	25	30	30	35	30	25	30	29
DXR-CD	r	,539**	,208	,480*	,225	,281	,326	,271	,494*	,481**	,409*
	N	35	30	25	30	30	35	30	25	30	29
DXR-PI	r	-,460*	-,221	-,541*	-,248	-,402	-,276	-,285	-,519*	-,400	-,385
	N	26	24	21	24	24	26	24	21	24	24
DXR-BMD Lebensalter Z	r	,439*	,363*	,336	,281	,271	,602**	,460*	,594**	,577**	,542**
	N	33	30	25	30	30	33	30	25	30	29
DXR-BMD Knochenalter Z	r	,511**	,373*	,490*	,288	,367	,490**	,337	,462*	,494**	,452*
	N	32	29	24	29	29	32	29	24	29	28
DXR-MCI Lebensalter Z	r	,249	,237	,228	,200	,203	,397*	,284	,320	,343	,285
	N	34	31	26	31	31	34	31	26	31	30
DXR-MCI Knochenalter Z	r	,444*	,249	,404*	,209	,296	,510**	,343	,506*	,484**	,404*
	N	32	29	24	29	29	32	29	24	29	28

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 105: Korrelation der QUS-Radius/Tibia- und DXR-Parameter

		QUS-SOS Radius	QUS-SOS Radius Lebensalter Z	QUS-SOS Tibia	QUS-SOS Tibia Lebensalter Z
DXR-BMD	r	,510**	,312	,492*	,187
	N	25	25	25	25
DXR-MCI	r	,565**	,320	,298	-,013
	N	25	25	25	25
DXR-CD	r	,540**	,330	,453*	,140
	N	25	25	25	25
DXR-PI	r	-,690**	-,430	-,175	,266
	N	20	20	20	20
DXR-BMD Lebensalter Z	r	,135	,250	,147	,197
	N	25	25	25	25
DXR-BMD Knochenalter Z	r	,210	,184	,209	,250
	N	24	24	24	24
DXR-MCI Lebensalter Z	r	,289	,399*	-,231	-,156
	N	26	26	26	26
DXR-MCI Knochenalter Z	r	,408*	,279	,037	-,066
	N	24	24	24	24

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,01$ 2-seitig signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < 0,05$ 2-seitig signifikant

Tabelle 106: T-Test Medikation

	Kontrazeptiva			GvHD-Behandlung		
	T	df	p	T	df	p
QUS-BUA Kalkaneus	-0,630	10,805	0,542	2,069	17,773	0,053
QUS-BUA Kalkaneus Lebensalter Z	0,487	10,619	0,636	1,024	6,113	0,345
QUS-BUA Kalkaneus BMI Z	0,359	5,254	0,733	2,278	28,794	0,530
QUS-BUA Kalkaneus Körpergewicht Z	1,028	11,054	0,326	0,476	5,573	0,652
QUS-BUA Kalkaneus Körperhöhe Z	1,372	12,718	0,194	0,352	4,643	0,740
QUS-SOS Kalkaneus	0,486	10,951	0,637	0,968	8,464	0,360
QUS-SOS Kalkaneus Lebensalter Z	0,628	9,990	0,544	0,659	5,688	0,536
QUS-SOS Kalkaneus BMI Z	0,537	4,790	0,615	1,454	9,071	0,180
QUS-SOS Kalkaneus Körpergewicht Z	0,236	12,191	0,818	2,075	9,269	0,067
QUS-SOS Kalkaneus Körperhöhe Z	0,334	9,915	0,746	1,927	8,887	0,087
QUS-SOS Radius	-1,833	4,997	0,126	-0,397	2,180	0,727
QUS-SOS Radius Lebensalter Z	-1,349	5,781	0,228	-0,302	2,506	0,786
QUS-SOS Tibia	-0,955	9,691	0,363	1,167	7,742	0,278
QUS-SOS Tibia Lebensalter Z	-0,211	7,816	0,838	0,559	7,889	0,592
DXR-BMD	-0,744	7,330	0,480	1,274	5,995	0,250
DXR-MCI	-0,683	6,176	0,519	0,280	5,611	0,789
DXR-CD	-0,758	6,936	0,474	1,128	6,144	0,301
DXR-PI	1,081	3,738	0,345	-0,886	5,557	0,412
DXR-BMD Lebensalter Z	-0,072	5,577	0,945	1,216	15,153	0,243
DXR-BMD Knochenalter Z	0,272	5,494	0,795	1,349	10,633	0,205
DXR-MCI Lebensalter Z	-0,440	5,479	0,677	-0,384	7,103	0,712
DXR-MCI Knochenalter Z	0,185	4,491	0,862	-0,024	4,932	0,982

(T: Prüfgröße, df: Freiheitsgrade, p: Überschreitungswahrscheinlichkeit)

12 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Betreuer Herrn PD OA Dr. Mentzel und Herrn Prof. Dr. Kaiser, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena für die Vergabe des Themas und die fachliche Betreuung.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn PD OA Dr. Mentzel für die hervorragende Unterstützung und unermüdliche Hilfestellung während der gesamten Bearbeitungszeit bedanken.

Bei den Ärzten, MTAs und Schwestern der Kinderradiologischen Abteilung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena bedanke ich mich für die Mithilfe zum Gelingen der Arbeit und das stets freundliche Arbeitsklima.

Ebenso bin ich den Schwestern und Zivildienstleistenden der Hämatonkologischen Station der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena für ihre geduldige Unterstützung bei der Beschaffung der Krankenakten zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt außerdem Herrn PD Dr. Schuster vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig für die Beratung in statistischen Fragen.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Hädrich, Carsten
Geburtsdatum	24.09.1973
Geburtsort	Jena

Schulbildung

1980 - 1990	Polytechnische Oberschule, Jena
1990 - 1992	Gymnasium „Albert Schweitzer“, Jena
1992	Abitur

Zivildienst

1993 - 1994	Sektions- und Laborassistent im Institut für Pathologie der FSU Jena
-------------	--

Studium

10/1994 – 03/2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
19.11.2002	Approbation als Arzt

Facharztausbildung

11/2002 – 08/2007	Facharztausbildung im Institut für Rechtsmedizin der FSU Jena
08/2007 – 11/2007	Facharztausbildung im Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig
19.11.2007	Anerkennung als Facharzt für Rechtsmedizin
seit 11/2007	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig

14 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzen Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. Mentzel, PD Dr. Schuster,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Leipzig, den 08.08.2008

Carsten Hädrich